



# Influence de la consommation de substances sur l'émergence et l'évolution des troubles psychotiques

Alain Dervaux

## ► To cite this version:

Alain Dervaux. Influence de la consommation de substances sur l'émergence et l'évolution des troubles psychotiques. Neurosciences. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2010. Français. <NNT : 2010PA066027>. <tel-00814790>

**HAL Id: tel-00814790**

**<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00814790>**

Submitted on 17 Apr 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THESE DE DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE**

Spécialité  
NEUROSCIENCES

Ecole doctorale 3 C : Cerveau, Cognition, Comportement

Présentée par

M. DERVAUX Alain

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

Sujet de la thèse : Influence de la consommation de substances sur  
l'émergence et l'évolution des troubles psychotiques : le cas du cannabis

soutenue le 3 février 2010

devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur ALLILAIRE Jean François, Président

Madame le Professeur KREBS Marie-Odile, Directeur de thèse

Madame le Professeur VERDOUX Hélène, Rapporteur

Monsieur le Professeur THOMAS Pierre, Rapporteur

Monsieur le Professeur REYNAUD Michel, Examineur

## REMERCIEMENTS

- Je remercie les membres du jury qui me font l'honneur de bien vouloir juger ce travail : Mesdames et Messieurs les professeurs Jean François Allilaire et Michel Reynaud, et en particulier les professeurs Hélène Verdoux et Pierre Thomas qui ont bien voulu rapporter ce travail.
- Je remercie le Professeur Marie-Odile Krebs qui a dirigé ce travail, de m'avoir accueilli dans son laboratoire LPLP, INSERM U894, de m'avoir encadré, accompagné et soutenu tout au long de cette thèse, pour son attention bienveillante et pour la qualité des échanges autour de ce travail.
- Je remercie Xavier Laqueille de m'avoir accueilli au sein du service d'Addictologie de l'Hôpital Sainte-Anne, pour sa confiance et pour son soutien actif pour la réalisation de ce travail.
- Je remercie Marie-Chantal Bourdel pour son aide et sa patience dans la réalisation des analyses statistiques.
- Je remercie, Amine Benyamina pour ses conseils et son amitié, ainsi que les Dr. Olivier Canceil, Raphaël Gourévitch, Jacques Catteau.
- Je tiens à remercier aussi Messieurs les professeurs Jean Pierre Olié pour l'impulsion qu'il a donné à mes travaux, en particulier cette thèse, et Michel Reynaud pour sa passion de l'Addictologie et pour l'exemple qu'il m'a donné de ses grandes capacités d'organisation.
- Je remercie tout le personnel du service d'Addictologie de l'Hôpital Sainte-Anne.
- Je remercie toute l'équipe INSERM U894, tout particulièrement Hernan Picard qui m'a aidé sur un des projets de recherche, Narjess Benjemaa qui revu les dossiers cliniques et Marie-José Dupont, Dominique Willard, Marion Johais, Emilie Magaud, Katia Ossian et Yannick Morvan pour leurs discussions et leur gentillesse.
- Je remercie aussi et dédicace cette thèse à Ayuko, mon épouse et à Mari, ma fille.

## RESUME

De nombreuses études ont montré que la fréquence de l'usage, de l'abus et de la dépendance au cannabis sont particulièrement élevés chez les patients atteints de schizophrénie, à tous les stades de leur évolution : lors des prodromes de la maladie, lors du premier épisode psychotique et au cours de l'évolution. Les raisons de la fréquence de la comorbidité sont multifactorielles, mais encore mal connues. Elles comprennent les effets psychotomimétiques induits par la consommation de cannabis, certains traits de personnalité et une vulnérabilité familiale, dont nous avons étudié certains aspects.

Les signes neurologiques mineurs (SNM) sont un marqueur endophénotypique de la schizophrénie, mais n'ont pas été étudiés chez les sujets non psychotiques consommateurs réguliers de cannabis. Nous avons retrouvé des scores de SNM plus élevés dans une population de patients non psychotiques, dépendants au cannabis que chez les sujets témoins, en particulier des scores de coordination motrice et d'intégration sensorielle.

Certaines études ont retrouvé une influence de traits de personnalité tels que l'impulsivité et la recherche de sensations sur la consommation de substances chez les patients psychotiques, mais pas spécifiquement pour le cannabis et dans la schizophrénie. Nous avons retrouvé des niveaux d'impulsivité et de recherche de sensations plus élevés chez les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis par rapport aux patients simples usagers et aux patients abstinents.

Nous avons évalué les caractéristiques des patients sensibles aux effets psychotomimétiques induits par le cannabis. Ces patients avaient un âge de début du premier épisode psychotique plus précoce (2 ans et demi) et des antécédents familiaux de troubles psychotiques plus fréquents par rapport aux patients non sensibles.

Dans une étude réalisée dans un service universitaire au Maroc, nous avons retrouvé que le profil des conduites addictives chez les patients schizophrènes était différent de celui retrouvé dans les études antérieures en Europe ou en Amérique du Nord, suggérant que la disponibilité des drogues et le contexte socio-culturel ont aussi une influence.

**Mots clés :** Schizophrénie ; Cannabis ; Abus ; Dépendance ; signes neurologiques mineurs ; impulsivité ; recherche de sensations

## **Influence of cannabis use on the onset and the course of psychotic disorders.**

### **ABSTRACT**

The higher prevalence of cannabis use, abuse or dependence in patients with schizophrenia, compared with general population is well established. The higher prevalence of cannabis use disorders had been found in patients with high risk of schizophrenia, in patients with first psychotic episode, and during the course of schizophrenia. The higher prevalence of cannabis use disorders are linked to multifactorial factors, including familial vulnerability to drug use disorders, psychotomimetic effects induced by cannabis use, personality traits such as impulsivity and sensation seeking.

We have studied some aspects regarding vulnerability factors to cannabis use disorders in patients with schizophrenia: 1) We found that neurological soft signs (NSS) scores were significantly higher in patients with cannabis dependence, excluding patients with psychotic disorders, bipolar 1 disorders, current alcohol, opioid or cocaine dependence, compared to healthy subjects. The patients had particular high scores on motor coordination and sensory integration NSS factors. 2) We found that the mean scores for impulsivity and sensation seeking were higher in a group of schizophrenia patients with lifetime cannabis abuse or dependence than in a group of schizophrenia patients without cannabis abuse or dependence. 3) We assessed the role of individual sensitivity to the psychotogenic effect of cannabis among male patients with schizophrenia, and found that the first psychotic episode occurred 2.6 years earlier in cannabis-sensitive patients compared to non cannabis-sensitive patients. In addition, a specific excess of familial history of psychotic disorder was found in CS patients 4) We assessed the patterns of substance abuse/dependence in a group of patients hospitalized in a University Psychiatric Department in Morocco, and found that the pattern of substance use disorders found in Moroccan patients with schizophrenia was different from those found in previous studies from North America or Europe, suggesting that substance use disorders could be influenced by socio-cultural context and by the availability of cannabis.

**Key words:** Psychotic disorders; Schizophrenia; Cannabis abuse; Cannabis dependence; Neurological Soft signs; Impulsivity; Sensation Seeking.

## ABREVIATIONS

- **2-AG** : 2-arachidonoylglycérol
- **BIS** : Barratt Impulsivity Scale
- **CAPE**: Community Assessment of Psychic Experiences
- **CBD** : Cannabidiol
- **CB1** : Récepteur Cannabinoïde 1
- **CIDI** : Composite International Diagnostic Interview
- **CNR1** : Cannabinoid Receptor 1 gene
- **COMT** : Catéchol-O-Méthyltransférase
- **DA** : Dopamine
- **DIGS** : Diagnostic Interview for Genetic Studies
- **DSM-IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème version
- **ECA** : Epidemiologic Catchment Area
- **FAAH**: Fatty Acid Amide Hydrolase
- **GABA** : Acide  $\gamma$  aminobutyrique
- **GxE** : Interactions Gènes/Environnement
- **IC** : Intervalle de Confiance
- **ICD**: International Classification of Diseases
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **IV** : Intraveineux(se)
- **NMDA** : N-methyl-D-aspartate
- **NSS** : Neurological Soft Signs
- **PANSS** : Positive and Negative Syndrome Scale
- **PCP** : Phencyclidine
- **PET** : Positron Emission Tomography
- **OR** : Odd Ratio
- **RR** : Risque Relatif
- **SCID** : Structured Clinical Interview for DSM Disorders
- **SNC** : système nerveux central
- **SNM** : Signes Neurologiques Mineurs
- **SNP**: Single Nucleotide Polymorphism
- **SPQ** : Schizotypal Personality Questionnaire
- **SSS** : Sensation Seeking Scale
- **THC** : Delta-9-tétrahydrocannabinol
- **TPIS** : Troubles psychotiques induits par une substance

# TABLES DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>II. CONTEXTE.....</b>	<b>9</b>
<b>A. Facteurs de vulnérabilité à l'abus/dépendance au cannabis.....</b>	<b>9</b>
1. En population générale.....	9
a) Facteurs environnementaux.....	9
b) Facteurs génétiques.....	10
c) Traits de personnalité : impulsivité, recherche de sensations....	12
2. Chez les patients atteints de schizophrénie.....	13
a) Facteurs environnementaux.....	13
b) Rôle de l'automédication.....	13
c) Facteurs génétiques.....	14
d) Traits de personnalité : impulsivité, recherche de sensations....	15
e) Vulnérabilité neurobiologique.....	16
<b>B. Symptômes et troubles psychotiques induits par les substances.....</b>	<b>17</b>
1. Profil psychotomimétique des différentes substances.....	17
2. Symptômes et troubles psychotiques induits par les amphétamines, PCP et kétamine.....	19
a) Symptômes/troubles psychotiques induits par les amphétamines .....	19
b) Symptômes psychotiques induits par la phencyclidine (PCP) .	25
c) Symptômes psychotiques induits par la kétamine.....	25
3. Symptômes psychotiques induits par le cannabis.....	26
a) Effets des cannabinoïdes sur le système endocannabinoïde.....	26
b) Effets psychotomimétiques de la consommation de cannabis..	29
4. Troubles psychotiques induits par le cannabis.....	32
a) Troubles psychotiques induits par le cannabis.....	32
b) Syndrome amotivationnel.....	34
<b>C. Influence de la consommation de cannabis sur l'émergence et l'évolution des troubles schizophréniques.....</b>	<b>35</b>
1. Influence de la consommation de cannabis sur l'émergence des troubles psychotiques.....	35
a) Etudes épidémiologiques.....	35
b) Méta-analyses.....	37
c) Relation dose-effet.....	37
d) Spécificité.....	38
e) Evolution de la consommation de cannabis et prévalence de la schizophrénie.....	38
f) Plausibilité biologique.....	39
g) Précocité du début de la consommation de cannabis.....	43
h) Augmentation du risque chez les sujets vulnérables.....	44
i) Consommation de cannabis et symptômes prodromiques.....	46
j) Interactions gène/environnement (GxE) .....	48
2. Influence de la consommation de cannabis sur les premiers épisodes psychotiques.....	49
a) Fréquence de l'abus/dépendance au cannabis lors du premier épisode psychotique.....	49

b) Age de survenue des premiers troubles psychotiques.....	51
c) Influence de l'abus/dépendance au cannabis lors du premier épisode psychotique.....	53
3. Abus et dépendance au cannabis et évolution de la schizophrénie .....	57
a) Fréquence de l'abus/dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie.....	57
b) Influence de l'abus/dépendance au cannabis sur l'évolution de la schizophrénie.....	59
<b>D. Conclusions.....</b>	<b>64</b>
<b>III.RESULTATS.....</b>	<b>65</b>
<b>A. Dervaux et al. Neurological soft signs in non-psychotic patients with         cannabis dependence.....</b>	<b>68</b>
<b>B. Dervaux et al. Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing         patients with schizophrenia.....</b>	<b>89</b>
<b>C. Goldberger et al. Variable individual sensitivity to cannabis among patients         with schizophrenia.....</b>	<b>106</b>
<b>D. El Omari et al. Frequency of substance use disorders in patients         with schizophrenia in Morocco.....</b>	<b>134</b>
<b>IV.DISCUSSION.....</b>	<b>146</b>
<b>V. CONCLUSIONS.....</b>	<b>150</b>
<b>VI.BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>152</b>
<b>VII. ANNEXES.....</b>	<b>186</b>
<b>A. Dervaux A et al. Validity of the CAGE questionnaire in schizophrenic         patients with alcohol abuse and dependence. Schizophr Res. 2006;81:151-5.</b>	
<b>B. Laqueille X et al. Tobacco, alcohol and cannabis use in Tunisian patients with         schizophrenia. Schizophr Res. 2008;98:327-8.</b>	
<b>C. Krebs MO et al. Cannabis use and schizophrenia. Am J Psychiatry.         2005;162:401-2.</b>	
<b>D. Dervaux A et al. Cannabis and psychosis. Br J Psychiatry 2004;185:352.</b>	
<b>E. Dervaux A et al. Nicotine use in schizophrenia and disinhibition. Psychiatry         Res. 2004;128:229-34.</b>	
<b>F. Dervaux A et al. Cannabis et schizophrénie : données cliniques et socio-         démographiques. Encephale 2003; XXIX: 11-17.</b>	
<b>G. Dervaux A et al. Mortality in patients with schizophrenia. Lancet 2009;374         (9701): 1592.</b>	
<b>H. Dervaux A et al. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity,         sensation seeking, or anhedonia ? Am J Psychiatry 2001;158:492-4.</b>	



# **INFLUENCE DE LA CONSOMMATION DE SUBSTANCES SUR L'EMERGENCE ET L'EVOLUTION DES TROUBLES PSYCHOTIQUES : LE CAS DU CANNABIS**

## **I. INTRODUCTION**

Les effets psychotomimétiques du cannabis sont connus depuis Moreau de Tours [1845] qui a décrit dès le XIX<sup>ème</sup> siècle la dissociation des idées, les idées fixes, les convictions délirantes, les illusions et les hallucinations induites par le haschisch.

Dans les années 1960 et 1970, certains auteurs ont souligné les liens entre consommation de cannabis et troubles psychotiques, en particulier Defer et Diehl [1968] qui ont rapporté une série de 560 cas de troubles psychotiques associés à la consommation de cannabis au Maroc. Deniker et al. [1975] ont décrit les effets psychotomimétiques du THC chez des volontaires sains.

Depuis, de très nombreuses études ont été publiées sur ce thème, du fait de la fréquence élevée des troubles liés à l'usage de cannabis chez les patients psychotiques. L'intérêt porté sur ce thème est aussi lié au contexte de banalisation de la consommation de cannabis en population générale ces dernières années [Choquet et al. 2004 ; Reynaud 2006], le cannabis étant la substance illégale la plus fréquemment consommée dans le monde. Il est également lié à la constatation de la fréquence de la consommation de cannabis chez les patients souffrant de troubles psychiatriques en général (troubles schizophréniques, troubles bipolaires, troubles de l'humeur et troubles anxieux) [Regier et al. 1990]. Jusqu'au début des années 2000, la plupart des études ont porté sur les relations entre conduites addictives et schizophrénie, mais relativement peu spécifiques au cannabis.

Depuis, de nombreuses études ont montré que la fréquence de l'usage, de l'abus et de la dépendance au cannabis était particulièrement élevée chez les patients atteints de schizophrénie à tous les stades de leur évolution : lors des prodromes de la maladie, lors du premier épisode psychotique et au cours de l'évolution. Les raisons de la fréquence de la comorbidité sont multifactorielles, mais encore mal connues. Elles comprennent les effets psychotomimétiques induits par la substance elle-même, certains traits de personnalité prédisposants, une vulnérabilité propre des troubles schizophréniques aux addictions et une vulnérabilité familiale, dont certains aspects seront étudiés dans ce travail. Ces facteurs ne s'excluent pas mutuellement. Leur multiplicité et leurs interactions justifient de les passer en revue.

## II. CONTEXTE

### A. FACTEURS DE VULNERABILITE A L'ABUS/DEPENDANCE AU CANNABIS

#### 1. En population générale

##### a) Facteurs environnementaux

En population générale, la consommation de cannabis débute à l'adolescence, généralement sous l'influence de facteurs environnementaux, en particulier la disponibilité du produit, la pression des pairs et les difficultés scolaires [Brook et al. 2002, Coffey et al. 2000, Gillespie et al. 2009; Hayatbakhsh et al. 2009; Kohn et al. 2004, Van den Bree et al. 2005, von Sydow et al. 2001]. Cependant, malgré une diffusion largement répandue et de plus en plus précoce [Beck et al. 2004; Choquet et al. 2004], tous les sujets exposés au cannabis ne posent pas de problèmes psychiatriques (en France, dans l'enquête ESCAPAD 2008, 46% des garçons et 38% des filles âgés de 17 ans ont déclaré avoir consommé du cannabis au moins une fois contre respectivement 25% et 17% en 1993 [OFDT 2009]. En 2005, 15% des garçons et 6% des filles âgés de 17 ans consommaient régulièrement du cannabis (au moins 10 fois au cours des 30 derniers jours).

Les facteurs de vulnérabilité aux addictions expliquent l'inégalité des individus vis à vis de la dépendance aux substances psychoactives, certains pouvant tomber rapidement dans une dépendance forte, là où d'autres parviennent à maintenir une utilisation épisodique et contrôlée. Ces facteurs sont multiples et ne s'excluent pas mutuellement [Hayatbakhsh et al. 2009; Lynskey et al. 2002].

L'abus et dépendance au cannabis sont plus fréquents dans le sexe masculin. La précocité de la consommation de cannabis est associée à un risque accru de dépendance ultérieure en population générale, comme l'ont montré, par exemple, l'étude *National Household Survey on Drug Abuse* [Chen et al. 2005], l'étude *University of California San Francisco (UCSF) Family Study of alcoholism* [Ehlers et al. 2010] et l'étude australienne de jumeaux discordants pour l'âge de début (avant ou après 17 ans) de la consommation de cannabis [Lynskey et al. 2003].

Un autre facteur de risque de dépendance est l'existence d'expériences positives lors des premières prises de cannabis comme l'ont montré les études *Christchurch Health and Development Study* [Fergusson et al. 2003], *Susceptibility Addiction Gene Environment (SAGE)* [Le Strat et al. 2009], et *Vietnam Era Twin Registry* [Scherrer et al. 2009]. D'autres

facteurs environnementaux peuvent avoir une influence, en particulier des facteurs sociaux et économiques [Hayatbakhsh et al. 2009; Laqueille 2003, 2005]. D'autres facteurs de vulnérabilité ont été mis en évidence, comme par exemple les maltraitances ou les abus sexuels dans l'enfance [Duncan et al. 2008].

### **b) Facteurs génétiques**

L'existence de facteurs de vulnérabilité génétique prédisposant à la consommation de substances, à l'abus et à la dépendance a été établie par des études d'agrégation familiale et des études de jumeaux. Ces facteurs sont en partie communs à l'ensemble des addictions et en partie spécifiques à chaque substance [Merikangas et al 1998; Tsuang et al. 1996; Sartor et al. 2009; Xian et al. 2009 et pour revue, INSERM 2001; Kendler et al. 2003; Krebs, 2003].

L'initiation à l'usage de substances psychoactives lors de l'adolescence serait liée de façon prédominante à des facteurs environnementaux alors que l'abus et dépendance à l'âge adulte dépendrait pour une large part de facteurs génétiques [Kendler et al. 2008, 2009]. Les facteurs génétiques, en particulier en termes moléculaires favorisant la transition entre usage simple de cannabis et dépendance au cannabis restent mal connus.

#### ***Etudes d'épidémiologie génétique***

Plusieurs études d'épidémiologie génétique ont retrouvé que les apparentés des sujets dépendants au cannabis en population générale avaient un risque augmenté de présenter une dépendance au cannabis, en particulier l'étude *Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism* (RR: 1,78) [Bierut et al. 1998]. Dans une étude d'agrégation familiale, comprenant 35 sujets dépendants au cannabis, la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis était de 13% (OR : 5,8 IC95%: 2,6-12,9) [Merikangas et al. 1998]. Dans une autre étude d'agrégation familiale (n=2546), Hopfer et al. [2003] ont retrouvé une augmentation du risque d'usage, d'abus et de dépendance au cannabis chez les apparentés d'adolescents présentant ces 3 niveaux de consommation par rapport aux sujets témoins (RR de 1,5 à 3,3). Une étude familiale de sujets ayant présenté une dépendance au cannabis au cours de leur vie a retrouvé une fréquence plus importante d'abus/dépendance au cannabis chez leurs frères et sœurs (OR: 3,6) et chez leurs enfants adultes (OR: 6,9) [Merikangas et al. 2009]. D'après les études d'épidémiologie génétique, la transition entre usage de cannabis et abus/dépendance serait sous l'influence de facteurs génétiques [Agrawal & Lynskey 2009, Kendler et al. 2003].

L'étude *University of California San Francisco (UCSF) Family Study of Alcoholism* a retrouvé une transmission familiale de l'usage et de la dépendance au cannabis, de la précocité de la consommation ainsi que des troubles induits par la consommation (troubles dépressifs, troubles de la concentration et idées de persécution [Ehlers et al. 2010].

### ***Etudes de jumeaux***

Les études de jumeaux ont retrouvé une concordance plus grande d'abus/dépendance au cannabis chez les jumeaux homozygotes par rapport aux dizygotes, en particulier dans l'étude *Virginia Twin Registry* chez des jumeaux de sexe masculin (concordance pour l'abus de cannabis respectivement de 0.58 pour les monozygotes (OR : 15,0 IC 95% : 9,4-24,0) et 0.38 pour les dizygotes (OR : 3,2 IC 95% : 2,0-5,3,  $p < 0,001$ ) [Kendler et al. 2000] ainsi que chez les jumeaux de sexe féminin (concordance respectivement de 0.125 OR : 9,8 IC 95% : 1,1-91,0) et 0.118 (OR : 5,7 IC 95% : 0,6-51,9) [Kendler et al. 1998]. Dans l'étude *Virginia Twin Registry*, l'héritabilité de la dépendance au cannabis était estimée à 58% [Kendler et al. 2000]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude *Vietnam Era Twin Registry* [Tsuang et al. 1998], ou l'héritabilité de la dépendance au cannabis était estimée à 50% [Fu et al. 2002]. Cependant, dans cette étude, 58% de la variance était liée à l'existence d'un trouble de la personnalité antisociale [Fu et al. 2002]. Pour le cannabis, comme pour la plupart des substances, le poids des facteurs génétiques augmente avec la sévérité de la consommation [Kendler et al. 2000].

### ***Génétique moléculaire***

L'identification de gènes associés aux addictions a fait l'objet de nombreuses recherches de génétique moléculaire, étudiant en particulier des gènes candidats codant les neurotransmetteurs cérébraux dont la transmission est modifiée par la consommation de substances. Peu d'études ont porté spécifiquement sur la dépendance au cannabis, alors que, par exemple, les facteurs de vulnérabilité à la dépendance aux opiacés sont étudiés depuis les années 1970. Plusieurs gènes ont été impliqués dans la dépendance au cannabis, en particulier au niveau des chromosomes 1, 4 (GABRA2) et 6 (CNR1) [Agrawal et al. 2006, 2008, Agrawal & Lynskey 2009, Philibert et al. 2009].

Plusieurs études ont retrouvé une association entre certains polymorphismes du gène codant le récepteur cannabinoïde CB1 (CNR1) et la dépendance au cannabis. Une étude sur 1923 sujets dépendants au cannabis a retrouvé une association entre les SNP rs806368 ( $p=0.05$ ) et rs806380 du CNR1 et la dépendance au cannabis [Agrawal et al. 2009]. Une autre étude sur

des adolescents ayant expérimenté le cannabis à au moins 5 reprises (n=541), a retrouvé une association entre le SNP rs806380 du CNR1 et des symptômes de dépendance plus faibles [Hopfer et al. 2006]. Cependant, une étude cas-témoins sur 224 sujets dépendants au cannabis et 104 sujets témoins n'a pas retrouvé d'association entre le SNP rs806380 du gène codant le CNR1 et la dépendance au cannabis [Hartman et al. 2009]. Une étude sur des étudiants consommateurs quotidiens de cannabis (n=105), a retrouvé que le SNP rs2023239 du CNR1 était associé à la sévérité du sevrage de cannabis et le SNP rs324420 du gène codant le fatty acid amide hydrolase (FAAH) au craving après sevrage de cannabis [Haughey et al. 2008].

D'autres gènes, impliqués dans l'abus de substance en général, auraient un rôle dans la dépendance au cannabis, en particulier les gènes GABRA2, les gènes codant les récepteurs DRD2 et les gènes OPRM1 [Agrawal & Lynskey 2009].

Certains polymorphismes de l'allèle C3435T du gène codant l'ABCB1, impliqué dans la pharmacocinétique du THC, ont également été retrouvés plus fréquemment dans une population de 40 sujets dépendants au cannabis par rapport à des sujets témoins [Benyamina et al. 2009].

### **c) Traits de personnalité : impulsivité, recherche de sensations**

En population générale, les scores aux échelles d'impulsivité [de Wit 2009; Vangsness et al. 2005; et pour revue: Moeller & Dougherty 2002], de recherche de sensations [Crawford et al., 2003, Hampson et al., 2008, Kopstein et al., 2001, Vink et al., 2007] et de recherche de nouveauté [Hale et al. 2003] sont plus élevés chez les consommateurs de cannabis et les sujets dépendants au cannabis que chez les non consommateurs. Sur un plan catégoriel, les troubles de personnalité antisociales et état-limites, caractérisés entre autres par des niveaux élevés d'impulsivité, sont plus fréquents chez les sujets dépendants au cannabis que chez les non consommateurs [Agosti et al. 2002; Chabrol, 2005], par exemple, dans l'étude *Epidemiologic Catchment Area* (ECA), la fréquence de la personnalité antisociale parmi les sujets avec abus/dépendance au cannabis était de 14,7% [Regier et al. 1990].

## **2. Chez les patients atteints de schizophrénie**

### **a) Facteurs environnementaux**

Comme en population générale, l'usage, l'abus et la dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie sont liés à plusieurs facteurs: sexe masculin, précocité de la consommation et disponibilité des drogues. La fréquence peut être variable selon les pays, notamment en fonction de la disponibilité du produit et/ou du contexte socio-culturel [Dervaux et al. 2002]. Par exemple, dans une étude menée dans la région de Tunis (Tunisie), nous avons retrouvé des patterns de consommation d'abus/dépendance chez les patients atteints de schizophrénie différents de ceux retrouvés en Europe et en Amérique du Nord, avec notamment des troubles liés à la consommation d'alcool beaucoup moins fréquents [Laqueille et al. 2008, cf annexes]. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude évaluant la consommation de substances chez les patients atteints de schizophrénie dans des pays producteurs de cannabis.

### **b) Rôle de l'automédication**

L'hypothèse de l'automédication a été réfutée dans plusieurs études [Pour revue : D'Souza et al. 2009; Mueser et al. 1998]. La plupart des études ont retrouvé une aggravation des signes positifs et n'ont pas retrouvé de corrélation entre symptomatologie négative et conduites addictives [Buhler et al. 2002; Caspari 1999; Dervaux et al. 2003; Fowler et al. 1998; Hamera et al. 1995; Mueser et al. 1990]. Dans une étude que nous avons menée antérieurement, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'anhédonie, évaluée à l'aide de l'échelle de Chapman et l'abus de substances chez les patients atteints de schizophrénie [Dervaux et al. 2001; voir aussi Potvin et al. 2008c]. Cependant, certaines autres études [Brunette et al. 1997, Dubertret et al. 2006; Peralta & Cuesta 1992] et une méta-analyse [Potvin et al. 2006] ont retrouvé des scores de symptomatologie négative (retrait affectif, avolition...) moins élevés chez les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis, les raisons généralement avancées dans les études étant une adaptation prémorbide meilleure chez les consommateurs de cannabis [Arndt et al. 1992; Larsen et al. 2006; Potvin et al. 2006].

Une revue récente a souligné que les principales motivations des patients atteints de schizophrénie à consommer du cannabis étaient la recherche de l'euphorie induite par la substance, la recherche de relaxation et de contacts sociaux [Dekker et al. 2009]. Ces motivations ne sont pas spécifiques. Peu de patients ont avancé comme raison de leur consommation une automédication de symptômes psychotiques ou d'effets indésirables des

traitements, l'amélioration de l'anxiété souvent avancée par les patients s'avérant en réalité l'amélioration d'une anxiété liée au sevrage [D'Souza et al. 2005; Dekker et al. 2009; Green et al. 2004; Schofield et al. 2006]. Ces auteurs ont également souligné la conscience des patients que le cannabis aggravait certains symptômes positifs [Dekker et al. 2009]. Plusieurs auteurs ont soulevé l'hypothèse que les patients cherchent un bénéfice immédiat avec le cannabis, alors que les conséquences délétères surviennent à plus long terme [Dekker et al. 2009; D'Souza et al. 2009].

### **c) Facteurs génétiques**

Dans l'étude *Edinburgh High Risk Study*, les sujets à haut risque génétique de schizophrénie âgés de 16-25 ans (n=155) consommaient plus fréquemment du cannabis (OR pour consommation importante: 7.4 ou consommation actuelle : 6.1) par rapport à des sujets témoins [Miller et al. 2001]. Une autre étude a retrouvé que la fréquence des addictions était plus élevée dans un groupe de patients atteints de schizophrénie et leur apparentés que chez des sujets témoins et leurs apparentés [Smith et al. 2008].

Dans une étude comparant 23 patients atteints de schizophrénie hospitalisés pour un épisode psychotique aigu ayant consommé du cannabis (avec analyses toxicologiques positives) à 46 patients atteints de schizophrénie témoins abstinents, le risque de schizophrénie chez les apparentés du 1<sup>er</sup> degré était plus élevé dans le groupe des consommateurs (OR: 9.05, CI [0.9, 219], p=0.04), suggérant une prédisposition commune à l'usage de cannabis (et aux réactions psychotiques sous cannabis) et à la schizophrénie [McGuire et al. 1995]. Cependant dans une autre étude comparant un groupe de patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis (n=182) et un groupe de patients non consommateurs (n=552), la fréquence des antécédents familiaux de schizophrénie était comparable dans les deux groupes [Boydell et al. 2007].

### ***Gène codant pour le récepteur cannabinoïde CNR1 et schizophrénie***

Certains polymorphismes du gène CNR1 codant pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 pourraient être associés aux schizophrénies hébéphréniques [Ujike et al. 2002]. Dans une étude cas-témoins comparant la fréquence des allèles codant le récepteur CB1 (3'-UTR CNR1) chez 113 patients schizophrènes, dont 68 avec abus de substances, et 111 sujets témoins, Martínez-Gras et al. [2006] ont retrouvé que la fréquence de l'allèle 4 était plus élevée chez les témoins que chez les patients schizophrènes, indépendamment de l'abus de substances. Une étude récente a retrouvé une association entre schizophrénie et certains allèles codant le récepteur CB2 [Ishiguro et al. 2009]. Dans une étude cas-témoins

comportant 133 patients atteints de schizophrénie et 141 témoins, certains polymorphismes du gène codant le CNR1 auraient une influence pharmacogénétique sur la réponse au traitement [Hamdani et al. 2008].

Ces résultats préliminaires demandent à être confirmés, d'autres études n'ayant pas retrouvé d'association entre polymorphismes du gène codant le récepteur CB1 (CNR1) et schizophrénie [Tsai et al. 2000], notamment une étude cas-témoins comparant 750 patients atteints de schizophrénie et 688 sujets témoins [Zammit et al. 2007].

Certains variants génétiques concernant les récepteurs dopaminergiques de type D2 ou D3 pourraient être commun aux addictions et à la schizophrénie [Duaux et al. 1998; Krebs et al. 1998, Noble et al. 2003], mais l'effet est vraisemblablement mineur. Il faut noter que les facteurs génétiques peuvent aussi avoir une influence via certains phénotypes cliniques caractérisés par certains traits de personnalité (impulsivité, recherche de sensations...) [Hale et al. 2003].

### ***Patients atteints de schizophrénie avec ou sans abus de cannabis***

Dans une étude cas-témoins, une différence de la fréquence du génotype gg de l'exon 1 du récepteur codant les récepteurs CB1 (CNR1) a été retrouvé dans un sous groupe de patients atteints de schizophrénie avec abus de substances (n=42, mais pas spécifiquement de cannabis) par rapport aux patients atteints de schizophrénie sans abus de substances (n=60) [Leroy et al. 2001]. Certains polymorphismes du gène codant la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) favorisent également les troubles psychotiques liés au cannabis : dans l'étude prospective néo-zélandaise *Dunedin Study*, les sujets porteurs de l'allèle val-val de la COMT qui avaient consommé du cannabis avaient un risque 10 fois plus élevé de présenter des troubles psychotiques que les porteurs de l'allèle met-met [Caspi et al. 2005].

### **d) Traits de personnalité : impulsivité, recherche de sensations**

Comme chez les sujets non schizophrènes, des niveaux élevés de recherche de sensation et d'impulsivité jouent un rôle favorisant les conduites addictives chez les patients atteints de schizophrénie (cf annexes) [Dervaux et al. 2001, Gut-Fayand et al. 2001; Liraud & Verdoux 2000]. Chez les patients atteints de schizophrénie, les traits de personnalité antisociaux (réactualisant le concept d'héboïdophrénie, décrit par Kahlbaum en 1890) sont également associés à l'abus de substances [Mueser et al. 1997]. Néanmoins, ces études ont évalué l'ensemble des conduites addictives sans analyser spécifiquement les données concernant les patients avec abus/dépendance au cannabis. Par exemple, dans une étude sur la



consommation de tabac chez les sujets atteints de schizophrénie, nous n'avions pas retrouvé de liens entre impulsivité et consommation de tabac dans cette population et seuls les scores de la sous-échelle de désinhibition de la SSS étaient plus élevés chez les fumeurs que chez les non fumeurs (annexes p 196) [Dervaux et al. 2004]. Depuis, plusieurs études ont évalué ces dimensions dans d'autres pathologies psychiatriques avec comorbidités addictives, en particulier dans les troubles bipolaires, mais pas concernant spécifiquement l'abus/dépendance au cannabis.

Une autre façon d'évaluer la prise de risque est d'utiliser l'*Iowa Gambling Task*, ce qui a été réalisé dans une étude chez des adolescents atteints de schizophrénie qui a retrouvé que ces patients privilégiaient les récompenses à court terme et sous estimaient les conséquences à long terme par rapport à des sujets sains appariés, ce qui pourrait augmenter la vulnérabilité aux conduites addictives dans cette population [Kester et al. 2006].

#### **e) Vulnérabilité neurobiologique**

Les patients psychotiques peuvent avoir une vulnérabilité neurobiologique aux consommations de certaines substances. Dans un protocole expérimental en double aveugle, évaluant les effets du THC contre placebo chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous traitement antipsychotique, les patients se sont révélés plus sensibles aux effets psychotomimétiques du THC que les sujets témoins : 80% des patients ont présenté des symptômes psychotiques positifs (évalués à l'aide de l'échelle PANSS) lors de l'administration de 2,5 mg de THC contre 35% des sujets sains [D'Souza et al. 2005, 2009]. Par ailleurs, Chambers et al. [2001] ont avancé l'hypothèse que certaines anomalies neurobiologiques propres à la schizophrénie pouvaient favoriser la vulnérabilité aux conduites addictives. Ces anomalies seraient d'origine neurodéveloppementale, survenant précocement dans la vie des patients atteints de schizophrénie, mais ne s'exprimant qu'à l'adolescence [Murray & Lewis 1987]. D'une part, certaines anomalies de l'hippocampe associées à la schizophrénie entraîneraient une hyperactivité des neurones dopaminergiques du nucleus accumbens, comparable à celle induite par la consommation de drogues et qui augmenteraient de ce fait la vulnérabilité aux conduites addictives [Chambers et al. 2001]. D'autre part, le contrôle inhibiteur du cortex préfrontal sur la consommation de substances addictives serait altéré chez les patients atteints de schizophrénie [Chambers et al. 2001]. Ces anomalies expliqueraient la plus grande sensibilité des patients atteints de schizophrénie aux effets des substances toxicomano-gènes et à la survenue de la dépendance plus rapide chez ces patients, et avec des doses plus faibles, par rapport aux sujets non schizophrènes [D'Souza et al. 2009, Peters et al. 2009b]. D'autres auteurs ont souligné que

les déficits du système dopaminergique mésolimbique impliqués dans les systèmes de récompense chez les patients atteints de schizophrénie pouvait favoriser les conduites addictives [Green 2005].

## **B. SYMPTOMES ET TROUBLES PSYCHOTIQUES INDUITS PAR LES SUBSTANCES**

### **1. Profil psychotomimétique des différentes substances**

En population générale, des troubles psychotiques induits par une substance (TPIS) peuvent survenir chez certains sujets sans symptômes psychotiques préalables, caractérisés par la survenue d'hallucinations ou d'idées délirantes lors de l'intoxication ou plus rarement persistants après l'intoxication. Les TPIS dits chroniques ou prolongés (plusieurs mois après sevrage) sont difficiles à distinguer d'un processus psychotique primaire. Il est intéressant de comparer les symptômes et les troubles psychotiques induits par d'autres substances que le cannabis, pour mieux mieux caractériser ceux induits par le cannabis.

**Tableau 1 : Principaux mécanismes d'action des amphétamines, PCP, kétamine et cannabis**

<b>Substance</b>	<b>Mode d'action primaire</b>	<b>Conséquences</b>	<b>Localisation</b>
<b>Amphétamines</b>	- Système de recapture de la dopamine (DA) (transporteur membranaire et vésiculaire)	- Libération massive de DA - Déplétion secondaire	- Activation corticale (frontale)
<b>PCP Kétamine</b>	- Blocage des récepteurs au glutamate NMDA - Blocage du transporteur de la dopamine	- Activation indirecte des systèmes sous contrôle dopaminergique	- Déséquilibre cortico-sous cortical
<b>Cannabis</b>	- Récepteurs au cannabis CB1	- Stimulation des systèmes dopaminergiques	- Hippocampe, cervelet, structures sous-corticales

Les substances toxicomanogènes se fixent sur un ou plusieurs sites d'action pharmacologique propres à chaque substance (tableau 1). Par exemple, les amphétamines provoquent une libération massive de catécholamines, puis secondairement, une déplétion.

Cette spécificité d'action va également déterminer les systèmes de neurotransmission altérés et les zones cérébrales concernées. Celles ci peuvent être étendues car ces systèmes agissent souvent par une activation directe ou indirecte des systèmes neuromodulateurs (dopamine, sérotonine) ou directement sur les systèmes effecteurs répartis de façon diffuse dans le cerveau (GABA, glutamate). Les effets psychotomimétiques des substances psychoactives pourraient être liées à des modifications primaires ou secondaires des systèmes dopaminergiques ou sérotoninergiques et/ou par la dysrégulation des cibles de ces systèmes. Par exemple, les antagonistes glutamatergiques ont une action similaire à une activation des systèmes dopaminergiques au niveau des neurones cibles corticaux ou sous-corticaux [pour revue : Krebs 1995, 2003].

**Tableau 2: Effets ressentis par les sujets sains lors d'une intoxication (d'après Lowinson et al, 1997; Tasman et al 1997)**

	<b>Activation/sédation</b>	<b>Humeur</b>	<b>Perceptions</b>	<b>Motricité</b>	<b>Processus Cognitifs</b>
<b>Cannabis</b>	- Désinhibition/sédation	- Euphorie, rires inappropriée, idées de grandeur - Quelques fois dysphorie ou retrait social	- Hyperesthésie visuelle, auditive et tactile	- Ralentissement - Trouble de la coordination - Altérations des performances psychomotrices	- Ralentissement du temps - Altérations du jugement - Troubles de l'attention - Troubles mnésiques
<b>Amphétamines</b>	- Hypervigilance - Hyperactivité intellectuelle, physique et sexuelle - Agitation	- Euphorie, idées de grandeur, toute puissance - Quelques fois dysphorie ou retrait social	- Idées de référence transitoires - Hallucinations auditives		- Discours décousu - Troubles de l'attention
<b>Ecstasy</b>	- Désinhibition - Hyperactivité	- Euphorie - Sociabilité - Idées de grandeur	- Sensation de grande acuité mentale - Perceptions visuelles (flashes de lumière)	- Ralentissement - Trouble de la coordination - Distorsion des performances psychomotrices	- Troubles de la mémoire - Troubles de l'attention
<b>Phencyclidine (PCP) ou Kétamine</b>	- Désinhibition - Somnolence - Anxiolyse ou au contraire angoisse - Agressivité	- Euphorie intense et rapide - Dysphorie	- Hostilité de l'ambiance - Dépersonnalisation - Idées de référence - Hallucinations	- Engourdissement	- Troubles de la mémoire - Troubles de l'attention

## **2. Symptômes et troubles psychotiques induits par les amphétamines, phencyclidine (PCP) et kétamine**

### **a) Symptômes et troubles psychotiques induits par les amphétamines**

#### **- Symptômes psychotiques induits par les amphétamines**

Chez les sujets non schizophrènes, la consommation d'amphétamines induit euphorie, sensation de bien être, confiance en soi, hypervigilance, hyperactivité intellectuelle et physique (tableau 2). Des effets adverses psychotomimétiques tels que agitation, discours décousu, idées de référence (« effet parano ») et hallucinations auditives peuvent cependant survenir. Les troubles hallucinatoires et délirants disparaissent généralement avec l'élimination des produits de l'organisme et le sujet a généralement conscience que les troubles sont liés aux substances [Cottureau et al. 1976; Delay et al. 1954; Deniker et al. 1971].

Une étude dans une population de consommateurs d'amphétamines (n=205, dont 57 sujets dépendants) a retrouvé que la sévérité et la fréquence de survenue de symptômes psychotiques induits par les amphétamines augmentait avec l'intensité de la dépendance : 5% chez les usagers simples (n=96), 31% chez les sujets abuseurs (n=52), 44% chez les sujets faiblement dépendants, 67% chez les sujets moyennement dépendants, 100% chez les sujets sévèrement dépendants) [Smith et al. 2009].

#### **- Troubles psychotiques induits par les amphétamines**

##### ***Etudes cliniques***

Des cas de troubles psychotiques persistants après l'élimination des produits de l'organisme ont été décrits dès les années 1950 chez des consommateurs réguliers d'amphétamines, indemnes de pathologies psychiatriques (tableau 3) [Bailly 1999; Delay et al. 1954; Connell 1958; Sato 1992]. Ces troubles sont caractérisés par des idées de référence et des idées délirantes de persécution, en particulier d'être épié, poursuivi, traqué par des policiers ou des proches animés d'intentions malveillantes, ainsi que des hallucinations auditives. L'automatisme mental, les hallucinations visuelles, tactiles et les troubles du cours de la pensée sont moins fréquents. Il n'y a pas de description de symptômes négatifs induits par la consommation d'amphétamines.

Des observations de psychoses chroniques induites par les amphétamines ont été décrites chez des consommateurs réguliers sans antécédents psychiatriques, persistant au delà des

limites des classifications internationales. Ces troubles psychotiques sont toujours caractérisés par des idées de référence, des idées délirantes de persécution, des hallucinations auditives et moins fréquemment des hallucinations visuelles [Delay et al. 1954, Deniker et al. 1971, Deniker et al. 1972, Charles-Nicolas 1976, Cottureau et al. 1976, Flaum et Schultz 1996, Janowsky et al. 1979, McLellan et al. 1979]. De nombreux cas ont été décrits en Asie où la consommation est plus fréquente qu'en Europe, en particulier au Japon, à Taiwan et en Thaïlande [Chen et al. 2003, Iwanami et al. 1994, Sato 1992, Srisurapanont et al. 2003]. L'importance de la consommation est suffisamment importante dans certains pays pour que les autorités sanitaires établissent des critères diagnostiques (tableau 4).

**Tableau 3 : Troubles psychotiques induits par les amphétamines : études cliniques**

	N	Clinique
<b>Delay et al. 1954 (France)</b>	3	Psychoses amphétaminiques
<b>Connell 1958 (USA)</b>	9	Syndromes psychotiques induit par les amphétamines
<b>Bell et al. 1965 (USA)</b>	14	Psychoses chroniques induites par les amphétamines
<b>Cottureau et al. 1975 (France)</b>	5	Pharmacopsychoses aux amphétamines
<b>Charles-Nicolas 1976 (France)</b>	7	Psychoses induites par les amphétamines
<b>Perry et al. 1977 (USA)</b>	1	Psychoses amphétaminiques
<b>Sato et al. 1982 (Japon)</b>	21	Psychoses métamphétaminiques
<b>McLellan et al. 1979 (USA)</b>	6	Schizophrénies sous psychostimulants
<b>Fujimori et al. 1989 (Japon)</b>	3	Psychoses métamphétaminiques
<b>Nakatani et al. 1989 (Japon)</b>	132	Psychoses métamphétaminiques
<b>Tomiyama et al. 1990 (Japon)</b>	11	Psychoses métamphétaminiques
<b>Creighton et al. 1991 (Grande Bretagne)</b>	1	Trouble psychotique induit par l'ecstasy
<b>Schifano 1991 (Grande Bretagne)</b>	1	Trouble psychotique induit par l'ecstasy
<b>Williams et al. 1993 (Grande Bretagne)</b>	1	Trouble psychotique induit par l'ecstasy
<b>Iwanami et al. 1994 (Japon)</b>	104	Psychoses métamphétaminiques, dont 16 > à 3 mois
<b>McGuire et al. 1994 (Grande Bretagne)</b>	8	Psychoses induit par les amphétamines
<b>Flaum et al. 1996 (USA)</b>	1	Schizophrénie induite par les amphétamines
<b>Yui et al. 1997 (Japon)</b>	9	Psychoses métamphétaminiques
<b>Buffenstein et al. 1999 (USA)</b>	21	Symptômes psychotiques sous métamphétamine
<b>Sekine et al. 1999 (Japon)</b>	3	Psychoses métamphétaminiques
<b>Vaiva et al. 2001 (France)</b>	1	Trouble psychotique induit par l'ecstasy
<b>Landabaso et al. 2002 (Espagne)</b>	32	Troubles psychotiques induits par l'ecstasy (DSM-IV)
<b>Dore &amp; Sweeting 2006 (Australie)</b>	1	Trouble psychotique induit par la méthamphetamine
<b>Marchesi et al. 2009 (Italie)</b>	2	Troubles psychotiques induits par l'ecstasy

Peu d'études systématiques ont été menées dans des populations de consommateurs réguliers d'amphétamines [Berman et al. 2009]. Celles qui ont évalué les risques de troubles

psychiatriques après traitement au long cours des troubles hyperactifs avec troubles déficitaires de l'attention n'ont retrouvé que peu de risques de survenue ultérieurs de troubles psychotiques induits par les amphétamines [Pour revue: Berman et al. 2009].

La survenue de troubles psychotiques prolongés semble survenir après des durées de consommation prolongées d'amphétamines, supérieures à 3 mois dans 75% des cas, mais ce point est discuté [Cottureau et al. 1975], la survenue de troubles psychotiques induits par les amphétamines pouvant survenir dès les premières prises d'amphétamines dans 8 % des cas dans une étude japonaise [Sato et al. 1992].

#### **Tableau 4 : Critères de psychose induite par les amphétamines (Ministère japonais de la Santé)**

Etat psychotique avec illusions, hallucinations auditives, hallucinations visuelles et idées délirantes : idées de référence, idées de persécution, délire de jalousie. Parfois chronicisation des troubles avec aboulie, apragmatisme et avolition.

- 1) Le contenu du délire et des hallucinations est lié à l'histoire personnelle des sujets, au contexte de l'intoxication, aux situations vécues par les sujets lors de l'intoxication, en particulier au contexte illicite de la consommation. Les idées délirantes d'être agressé sont fréquentes.
- 2) Il existe un lien chronologique entre l'injection d'amphétamines, les hallucinations et les idées délirantes. Il existe une fluctuation des symptômes. Les symptômes, transitoires au début de l'épisode, ont ensuite tendance à se répéter et enfin à devenir permanents.
- 3) Les sujets gardent la conscience que les troubles sont liés à la consommation, sauf immédiatement après l'injection.
- 4) Rémission des troubles en une semaine le plus souvent.
- 5) En cas de rechute, réapparition d'épisodes aigus et violents, même après la prise faibles doses. Parfois rechute sans nouvelle consommation, liée au stress.

Episodes d'apragmatisme après les épisodes aigus et violents. Le contact reste cependant facile, ce qui distingue ces sujets des patients schizophrènes.

Des facteurs de vulnérabilité génétique ont été retrouvés dans des populations de patients souffrant de troubles psychotiques induits par les amphétamines, cette influence étant polygénique d'après une étude de genome-wide association (GWA) [Uhl et al. 2009]. D'autres études cas-témoins en Asie, ont retrouvé plusieurs facteurs de vulnérabilité génétique dans des populations de sujets dépendants aux amphétamines et souffrant de pharmacopsychoses (voir par exemple Ujike et al. [2008]).

### ***Durée des troubles psychotiques induits par les amphétamines***

Dans une revue systématique, Zorick et al. [2008], ont conclu que la durée des troubles psychotiques induits par les amphétamines ne dépassait pas 10 jours dans la majorité des cas. Dans l'étude d'Iwanami sur 104 patients hospitalisés pour troubles psychotiques induits par la métamphétamine, la durée de la symptomatologie après sevrage était inférieure à une semaine dans 50 % des cas, supérieure à 1 mois dans 25% des cas et supérieure à 1 an dans 4% des cas [Iwanami et al. 1994]. Les troubles psychotiques récidivent avec la reprise d'amphétamines, d'alcool ou de cannabis [Sato et al. 1983, Sato 1992]. Une limite de ces études cliniques est la fréquence des autres drogues également consommées par les sujets, rarement prises en compte dans l'analyse des données. D'où les difficultés pour imputer les troubles psychotiques à telle ou telle drogue [Boutros et Bowers 1996, Cottureau et al. 1975].

### ***Etudes longitudinales***

Une étude longitudinale a évalué le risque de troubles psychotiques sur 11 sujets consommateurs réguliers de stimulants sans autres troubles psychiatriques suivis pendant 6 ans. Six d'entre eux ont développé des troubles schizophréniques [Mc Lellan et al. 1979]. Les études longitudinales qui ont retrouvé un risque accru de troubles schizophrénique après consommation de cannabis, n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque avec les amphétamines [Van Os et al. 2002, Zammit et al. 2002]. Cependant, dans ces études, le nombre de consommateurs d'amphétamines, trop faible pour obtenir une puissance statistique suffisante, a été avancé pour expliquer l'absence de lien significatif

### ***Aspects neurobiologiques***

L'hypothèse la plus fréquemment avancée pour expliquer l'existence de troubles psychotiques induits par la consommation d'amphétamines est la sensibilisation comportementale (ou kindling) caractérisée chez l'animal et chez l'homme par des effets comportementaux durables qui s'aggravent avec la répétition de la consommation d'amphétamines: les troubles psychotiques présentés par les consommateurs d'amphétamines (et de cocaïne) ont tendance à devenir de plus en plus fréquents au cours du temps, avec une intensité de plus en plus sévère et une survenue de plus en plus précoce à chaque nouvelle consommation [Boileau et al. 2006; Featherstone et al. 2007; Lieberman et al. 1990; Sato 1992; Sekine et al. 2001; Ujike et Sato 2004]. Dans une étude d'imagerie par PET-scan chez des volontaires sains, la sensibilisation à la dextroamphétamine était associée à une augmentation de la transmission dopaminergique au niveau du striatum à J14 et J365

[Boileau et al. 2006]. La sensibilisation serait plus marquée chez les sujets ayant des niveaux élevés d'impulsivité et de recherche de nouveauté [Boileau et al. 2006].

Les phases initiales de sensibilisation comportementale seraient plus particulièrement liées à l'augmentation de la libération de dopamine dans l'aire tegmentale ventrale et le nucleus accumbens [Featherstone et al. 2007; Lieberman et al. 1990; Flaum et Schultz 1996]. Dans la recherche pharmaceutique, la sensibilisation aux amphétamines sert souvent de modèle animal de la schizophrénie, y compris pour les troubles cognitifs de cette affection [Castner et al. 2005; Featherstone et al. 2007].

Une étude en PET-scan, évaluant l'impact cérébral des amphétamines a aussi retrouvé une réduction de la densité cérébrale de transporteur de dopamine, en particulier dans le noyau caudé, le putamen, le nucleus accumbens et le cortex préfrontal chez des consommateurs récréationnels de métamphétamine par rapport à des sujets témoins [Sekine et al. 2001]. Les sujets étaient sevrés et ne présentaient pas de troubles psychotiques avant le début de la consommation de métamphétamine. Il y avait une corrélation entre les anomalies retrouvées dans le noyau caudé, le putamen, le nucleus accumbens et l'intensité des troubles psychotiques chroniques secondaires et à la durée de l'intoxication [Sekine et al. 2001]. Chez l'homme, une autre étude d'imagerie (SPECT et PETscan) a montré que la consommation prolongée de métamphétamine entraînait des anomalies du débit sanguin cérébral, avec notamment une perte d'homogénéité, une réduction de la densité du transporteur de la dopamine, en particulier dans le nucleus accumbens, le noyau caudé et le putamen [Iyo et al. 2004]. La réduction de la densité du transporteur de la dopamine, était corrélée à la durée de la consommation et à la sévérité des symptômes psychotiques résiduels [Iyo et al. 2004].

#### **- Effets de la consommation d'amphétamines chez les patients atteints de schizophrénie**

L'abus et dépendance aux amphétamines chez les patients atteints de schizophrénie sont plus rares que les autres addictions: entre 0,5 et 3% des patients en France, 8% en Suède, 9% en Grande Bretagne [Dervaux et al. 2002, Dervaux et al. 2003, Gut-Fayand et al. 2001, Verdoux et al. 1996].

Certaines études ont évalué, dans un cadre expérimental, les effets des amphétamines en dose unique chez des patients schizophrènes, à des doses plus faibles que chez des sujets non psychotiques. Elles ont montré une aggravation des signes positifs, en particulier des hallucinations, de l'anxiété et de la désorganisation du comportement [Curran et al. 2004; Janowsky et al. 1976; Leduc & Mittleman 1995; Lieberman et al 1987; Sanfilipo et al.



1996]. La survenue de symptômes psychotiques peut donc survenir chez les patients atteints de schizophrénie à des doses d'amphétamines qui n'induisent pas d'effets chez les sujets sains [Curran et al. 2004; Featherstone et al. 2007; Lieberman et al. 1987]. En revanche, elles ont retrouvé une réduction de la symptomatologie négative, toutefois dans des proportions modestes [Goldberg et al. 1991; Sanfilipo et al. 1996; van Kammen et al. 1988]. L'amélioration des signes négatifs par les amphétamines pourrait être liée à l'augmentation de la transmission dopaminergique dans le cortex préfrontal induite par ces substances. Cependant, après sevrage, les scores aux échelles positives et négatives de schizophrénie des patients atteints de schizophrénie avec abus de psychostimulants sont comparables à ceux des patients abstinents, ce qui suggère que les effets des amphétamines sur la symptomatologie psychotique ne durent que le temps de l'intoxication [Leduc & Mittleman 1995].

L'amélioration des signes négatifs de la schizophrénie par les psychostimulants a été à l'origine de l'hypothèse de l'automédication pour expliquer la fréquence des conduites addictives chez les patients atteints de schizophrénie [Leduc & Mittleman 1995]. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'abus et la dépendance aux psychostimulants surviennent en moyenne 2 ans après le début des troubles psychotiques, contrairement aux troubles liés à l'alcool, au cannabis et aux opiacés qui débutent habituellement avant les premiers troubles psychotiques [Buhler et al 2002; Daux & Dervaux 2000; Leduc & Mittleman 1995].

L'impact des stimulants sur les fonctions cognitives des patients atteints de schizophrénie est discuté, certaines études retrouvant des altérations de la mémoire et l'apprentissage chez les patients atteints de schizophrénie qui consomment des amphétamines, pouvant persister après sevrage alors que d'autres n'en retrouvent pas [Pour revue : Leduc & Mittleman 1995].

Les observations décrivant les effets à long terme, directs ou indirects d'une consommation prolongée d'amphétamines sur l'évolution des patients souffrant de schizophrénie sont rares et portent sur de petits nombres de patients [Charles Nicolas 1975, Dervaux et al. 2005]. La consommation d'amphétamines entraîne une aggravation de la symptomatologie psychotique, en particulier des idées de référence et des idées délirantes de persécution. Cependant, il faut remarquer que les patients de l'étude de Charles-Nicolas étaient pour la plupart polytoxicomanes, d'autres substances, en particulier le cannabis pouvant également aggraver la symptomatologie délirante.

### **b) Symptômes psychotiques induits par la phencyclidine (PCP)**

Chez l'homme, la PCP, substance antagoniste des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA), induit également des symptômes psychotiques, positifs, négatifs et cognitifs comparables à ceux rencontrés dans la schizophrénie, pendant au minimum plusieurs heures [Pour revue : Krebs 1995; Javitt 2007; Jentsch & Roth 1999; Murray 2002]. La PCP entraîne notamment des troubles du cours de la pensée et un retrait émotionnel comparable à ceux rencontrés dans la schizophrénie [Javitt & Zukin 1991]. De nombreuses observations de tableaux schizophréniformes après consommation de PCP ont été décrites aux Etats-Unis [Javitt & Zukin 1991]. Les troubles surviennent précocement, parfois dès les premières prises, et peuvent durer plusieurs semaines ou plus. La similarité des symptômes induits par le PCP et ceux de la schizophrénie est à l'origine de l'hypothèse glutamatergique de la schizophrénie [Pour revue : Krebs 1995; Javitt 2007; Javitt & Zukin 1991; Jentsch & Roth 1999]. Les récepteurs NMDA étant localisés sur les circuits cérébraux modulant la transmission dopaminergique, certains auteurs ont suggéré que les déficits dopaminergiques observés dans la schizophrénie pouvaient être liés à un dysfonctionnement glutamatergique, en particulier à des altérations précoces des récepteurs glutamatergiques à NMDA lors du développement du SNC [Pour revue : Javitt 2007]. D'autres auteurs ont souligné que la PCP avait simultanément une action agoniste dopaminergique et antiglutamatergique [Seeman et al. 2005].

Chez l'animal, l'administration de PCP sert de modèle expérimental de schizophrénie, en particulier lors des phases précliniques de développement de médicaments. Les rongeurs traités par PCP présentent une hyperlocomotion, considérée comme équivalent de symptomatologie positive, un déficit des interactions sociales et un ralentissement moteur lors du test de la nage forcée, considérée comme équivalent de symptomatologie négative, et des anomalies de la mémoire et de l'apprentissage [González-Maeso & Sealfon 2009; Javitt 2008].

### **c) Symptômes psychotiques induits par la kétamine**

Chez les volontaires sains, la kétamine, substance antagoniste des récepteurs NMDA, en dose unique subanesthésique, entraîne de façon dose-dépendante des symptômes psychotiques transitoires (durant plusieurs dizaines de minutes), similaires à ceux rencontrés dans la schizophrénie [Adler et al. 1999; Javitt 2007; Jentsch & Roth 1999; Newcomer et al. 1999; Lahti et al. 2001; Krystal et al. 1994; Stefanovic et al. 2009, et pour revue : Corlett et al. 2007], y compris des troubles du cours de la pensée, des symptômes négatifs [Gouzoulis

et al. 2005] et des troubles cognitifs (attention, mémoire, fluence verbale et fonctions exécutives) [Fletcher & Honey 2007, Fu et al. 2005, Stefanovic et al. 2009].

Pomarol-Clotet et al. [2006] ont réévalué de façon systématique la symptomatologie psychiatrique induite par l'administration de kétamine chez des sujets sains (n=15). La kétamine a induit des idées de référence chez la moitié des sujets, ainsi que des distorsions perceptuelles et des troubles du cours de la pensée, mais pas d'hallucinations. Les symptômes négatifs observés chez ces sujets pouvaient être expliqués par les effets sédatifs de cette molécule [Pomarol-Clotet et al. 2006]. Dans une étude d'imagerie en IRM fonctionnelle chez des sujets sains, un profil de réponse à la kétamine a été retrouvé : une activation frontothalamique lors de tâches de mémoire de travail était prédictive de survenue de symptômes négatifs, une activation frontale lors de tâches impliquant le langage était prédictive de survenue d'illusions perceptives et de troubles du cours de la pensée [Honey et al. 2008].

Chez les patients schizophrènes, la kétamine, aggrave les symptômes psychotiques [Luby et al. 1962; Carpenter 1999; Lahti et al. 2001]. Elle n'aurait pas effets à long terme, mais les études n'en évaluent cependant les effets qu'après 8 mois maximum seulement et sur un nombre restreint de sujets (n=25) [Lahti et al. 2001].

### **3. Symptômes psychotiques induits par le cannabis**

#### **a) Effets des cannabinoïdes sur le système endocannabinoïde**

##### **- Le système endocannabinoïde**

Le système endocannabinoïde est composé des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 sont couplés aux protéines G et localisés dans l'ensemble du cerveau, en particulier au niveau du cortex frontal, de l'hippocampe, de l'amygdale, des ganglions de la base, du striatum et du cervelet [Pour revue : Di Marzo 2009; D'Souza et al. 2004; 2009; Iversen 2003; Leweke et al. 2004; Pertwee 2008; Morrison et al. 2009]. Les récepteurs CB2 sont localisés dans le système immunitaire, principalement au niveau périphérique, notamment au niveau des lymphocytes B [Fernandez-Espejo et al. 2009].

L'anandamide (N-arachidonylethanolamine) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG) sont les premiers ligands endogènes connus des récepteurs CB1 [Devane et al. 1992, Pertwee 2006]. Ces endocannabinoïdes ont un rôle modulateur sur la transmission de plusieurs neurotransmetteurs, en particulier de glutamate, de dopamine, d'acétylcholine, de norepinéphrine et de GABA [Pour revue : D'Souza et al. 2009; Freedman 2008; Kano et al. 2009; Leweke et al. 2004; Taber & Hurley 2009]. L'anandamide est un agoniste partiel des

récepteurs CB1, le 2-AG un agoniste complet. Les endocannabinoïdes sont synthétisés puis libérés des terminaisons post-synaptiques par l'activation de certains neurotransmetteurs et se fixent sur les terminaisons pré-synaptiques des récepteurs CB1 [Kano et al. 2009]. Les endocannabinoïdes freinent alors l'activation des neurotransmetteurs. Ils sont ensuite rapidement inactivés par hydrolyse intracellulaire, sous l'effet d'enzymes en particulier la fatty acid amide hydrolase (FAAH) et la monoacylglycerol lipase (MGL) [Taber & Hurley 2009].

Les mécanismes par lesquels la consommation de cannabis induit des symptômes psychotiques pourraient comprendre l'interaction des récepteurs CB1 avec plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, en particulier les systèmes dopaminergiques, GABAergiques et glutamatergiques [Smith et al. 2009 et pour revue: D'Souza et al. 2004, 2009]. La densité des récepteurs CB1 est élevée sur les neurones GABAergiques, glutamatergiques et dopaminergiques [Wegener et Koch 2009a]. Les cannabinoïdes diminuent l'activité GABAergique et glutamatergique [Pour revue : D'Souza et al. 2009].

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont impliqués dans la régulation du seuil de perception de la douleur, la coordination des mouvements, la mémoire, et les processus cognitifs [Pour revue : Ameri 1999; Freund et al. 2003; Iversen 2003]. Les endocannabinoïdes faciliteraient notamment l'extinction de la mémoire des expériences aversives par des effets inhibiteurs dans certaines régions hippocampiques [Marsicano et al. 2002].

Plus récemment, le rôle du système endocannabinoïde a été évoqué dans la régulation des états émotionnels, liés au système dopaminergique, notamment dans des études chez l'animal [Laviolette & Grace 2006a; Schlicker & Kathmann 2001; Taber & Hurley 2009; Viveros et al. 2007]. Les souris knock-out pour les récepteurs CB1 présentent des comportements comparables à ceux liés à des modèles de troubles dépressifs et anxieux [Viveros et al. 2007]. Chez le rat, l'administration d'un agoniste ou d'un antagoniste cannabinoïde peut moduler l'intensité de la réponse émotionnelle au niveau du cortex préfrontal [Laviolette & Grace 2006a]. Le rôle inhibiteur du système endocannabinoïde sur le système hypothalamo-pituitaire-adrénargique a aussi été suggéré récemment [Taber & Hurley 2009].

Le système endocannabinoïde joue un rôle important lors de la phase de développement cérébral à l'adolescence : modulation d'autres neurotransmetteurs (glutamate, dopamine, acétylcholine, norepinéphrine et GABA) influence sur la prolifération, la migration, la différenciation, la morphogénèse et la synaptogénèse des neurones [Pour revue : Berghuis et al. 2007; Di Marzo 2009; D'Souza et al. 2009; Harkany et al. 2008; Mulder et al. 2008]. Le système endocannabinoïde joue ainsi un rôle important dans l'arborisation dendritique,

l'élongation et la migration axonale ainsi que dans la réponse aux phénomènes d'excitotoxicité neuronale, de stress et d'inflammation [Di Marzo 2009; D'Souza et al. 2009].

#### - **Effets du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) sur le système endocannabinoïde**

Le cannabis contient plus de 60 substances cannabinoïdes dont le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), principal principe actif du cannabis, et le cannabidiol [Leweke et al. 2004]. Les effets psychoactifs du cannabis résultent de la fixation du THC sur les récepteurs cannabinoïdes cérébraux CB1 [Pour revue : D'Souza et al. 2009; Iversen 2003; Leweke et al. 2004; Pertwee 2008; Taber & Hurley 2009]. Le THC, agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes CB1, possède une faible affinité ( $K_i = 35-80$  nmol) et une activité intrinsèque basse pour ce récepteur [Pour revue : D'Souza et al. 2009; Iversen 2003; Leweke et al. 2004]. Lors de la consommation de cannabis, c'est le THC qui induit les effets psychotomimétiques, en particulier les idées délirantes de persécution, les hallucinations etc... Les taux de THC, qui peuvent être très variables selon les échantillons de cannabis, sont très rarement pris en considération dans les études cliniques en raison des difficultés à les évaluer [Hall & Degenhardt 2009; Leweke et al. 2004; Taber & Hurley 2009].

#### - **Effets du cannabidiol sur le système endocannabinoïde**

Autre substance cannabinoïde contenue dans le cannabis, le cannabidiol (CBD) est un antagoniste partiel des récepteurs CB1 [D'Souza et al. 2004; Pertwee 2008]. Il inhibe la recapture et l'hydrolyse de l'anandamide [Roser et al. 2004; Pertwee 2008]. Le CBD aurait des effets psychoactifs différents de ceux du THC, en particulier des effets anxiolytiques [Bhattacharyya et al. 2009; D'Souza et al. 2009; Morgan & Curran 2008; Luzi et al. 2008; Müller-Vahl & Emrich 2008; Zuardi 2008]. Une étude récente a notamment distingué les effets liés au THC de ceux liés au CBD : les sujets non psychotiques consommateurs de cannabis dont l'analyse toxicologique capillaire était positive pour le THC seulement avaient des scores de symptomatologie psychotique plus élevés par rapport aux sujets dont l'analyse était positive pour le THC et le CBD. Dans cette étude, tous les consommateurs avaient néanmoins des scores de symptomatologie psychotique plus élevés que les sujets témoins non consommateurs [Morgan & Curran 2008].

Comme pour le THC, les concentrations de CBD peuvent beaucoup varier d'un échantillon de cannabis à l'autre. Chez l'animal, le CBD à faibles doses inverse le retrait social induit par le THC, mais à fortes doses de cannabidiol et de THC, les interactions sociales deviennent limitées, peut-être en raison de leur action sur la motricité [Malone et al. 2009].

### - **Effets du cannabis chez le volontaire sain : études d'imagerie**

Dans les études d'imagerie, l'administration de THC chez les sujets sains entraîne une augmentation de l'activation dans les régions frontales, paralimbiques et dans le cervelet [Pour revue : Quickfall & Crockford 2006; Sneider et al. 2006]. Dans une étude comparant les effets du THC et du cannabidiol, l'administration de Delta9-THC, à une dose de 10 mg par voie orale était corrélée avec une augmentation de l'activation cérébrale au niveau du gyrus parahippocampal et avec une modulation de l'activation ventrostriatale induite par des tâches cognitives alors que le cannabidiol (600 mg) n'entraînait pas ces effets [Bhattacharyya et al. 2009]. Une étude en IRM fonctionnelle a retrouvé que l'administration de cannabidiol entraînait chez les volontaires sains une dysconnexion entre cortex préfrontal et structures sous corticales [Fusar-Poli et al. 2009]. Ces effets n'étaient pas retrouvés avec le delta9-THC. Dans une étude d'imagerie en PET-scan chez des volontaires sains, l'inhalation de 8 mg de delta9-THC (correspondant à des taux plasmatiques rencontrés avec des consommations de cannabis élevées) a induit une augmentation de la transmission de dopamine au niveau du striatum ventral, similaire à celle induite par les autres substances telles que la cocaïne, les amphétamines, l'alcool et la nicotine, mais en proportions sensiblement plus faibles [Bossong et al. 2009]. Une autre étude en PET-scan, également chez des volontaires sains, n'a pas retrouvé d'augmentation de la transmission dopaminergique dans le striatum des sujets après administration de 10 mg de dronabinol (THC synthétique, correspondant à une cigarette de cannabis), ces discordances dans les résultats pouvant être liées aux voies d'administration différentes [Stokes et al. 2009].

### **b) Effets psychotomimétiques de la consommation de cannabis**

La plupart des études sur les symptômes psychotiques induits par le cannabis sont des études de cas [D'Souza et al. 2009; Mathias et al. 2008]. Les effets psychotomimétiques induits par la consommation de cannabis et disparaissant après l'élimination de celui-ci, sont caractérisés par des idées délirantes de persécution, des idées délirantes d'influence ou de référence, des hallucinations, notamment acoustico-verbales, des sensations de déréalisation-dépersonnalisation, des idées de grandeur et une désorganisation de la pensée [Pour revue : D'Souza et al. 2009; Favrat et al. 2005; INSERM 2001; Johns 2001; Krebs et al. 2003; Leweke et al. 2004]. Quelques études systématiques ont évalué les effets du THC par voie orale [Leweke et al. 1999b; Melges et al. 1970] ou intraveineuse [D'Souza et al. 2004].

## - **Fréquence**

Dans une revue systématique, la fréquence des symptômes psychotiques lors de la consommation de cannabis, chez des sujets indemnes de pathologie psychotique était évaluée à 15% environ [Johns 2001]. Dans l'étude *St. Louis Effort to Reduce the Spread of AIDS Study* (ERSA) du NIDA, sur une population de consommateurs de cannabis (n=419), mais aussi pour la plupart polyconsommateurs, la fréquence de survenue de symptômes psychotiques induits par le cannabis augmentait avec l'intensité de la dépendance (critères CIDI/DSM-III-R) : 12% chez les usagers simples (n=97), 45% chez les sujets abuseurs (n=105), 49% chez les sujets faiblement dépendants (n=107), 79% chez les sujets moyennement dépendants (n=56), 80% chez les sujets sévèrement dépendants (n=45) [Smith et al. 2009]. Cependant, la consommation simultanée d'autres drogues, notamment d'opiacés, par les sujets inclus dans cette étude a pu interférer avec ces résultats.

Un instrument d'évaluation des symptômes psychotiques induits par le cannabis, le *Psychotomimetic States Inventory* (PSI), a été validé récemment et pourrait améliorer le dépistage [Mason et al. 2008]. Le PSI comprend des sous scores d'idées délirantes, de distorsion des perceptions, de désorganisation cognitive, d'anhédonie, de symptômes d'excitation maniaque et d'idées de persécution.

## - **Symptômes positifs induits par le cannabis**

D'après les études cliniques, les symptômes psychotiques positifs induits par le cannabis sont transitoires : ils apparaissent 1 heure à 1 heure 30 après le début de la consommation, peuvent durer 12 à 24 heures, et disparaissent en quelques jours, 1 semaine maximum [Favrat et al. 2005, Johns 2001]. Une étude systématique, menée dans une population d'étudiants sans troubles psychotiques, a montré que la consommation de cannabis pouvait induire des symptômes psychotiques positifs dans les 3 heures suivant la consommation, en particulier des perceptions inhabituelles [Verdoux et al. 2003]. Des effets psychotomimétiques ont aussi été rencontrés lors des essais thérapeutiques par THC synthétique [Pour revue : D'Souza et al. 2009]. Par exemple, dans une étude sur les effets antiémétiques du cannabis, 6% des sujets ont présenté des hallucinations et 5% des idées délirantes de persécution [Tramer et al. 2001].

Trois études évaluant les effets du THC en double aveugle contre placebo chez des patients volontaires sains ont été menées. Une première étude expérimentale a retrouvé que le THC favorisait les troubles du cours de la pensée et les idées de persécution [Melges et al. 1970].

Une étude expérimentale a évalué les effets du THC, administré par voie intraveineuse (IV), en double aveugle contre placebo, chez des volontaires sains ayant déjà expérimenté le cannabis (n=22, âge moyen : 29 ans), à des doses de 2,5 et 5 mg (correspondant à des « joints » de cannabis contenant entre 1,75 et 13% de THC) [D'Souza et al. 2004, 2009]. Le THC a induit des symptômes psychotiques positifs dont le pic d'intensité, survenu 10 minutes après l'injection de THC, correspondait au pic plasmatique. Ils ont disparu 200 minutes après l'injection [D'Souza et al. 2004, 2009].

Les symptômes les plus fréquemment observés étaient des idées délirantes de persécution, de suspicion et de grandeur, une désorganisation conceptuelle, des illusions, des sensations de dépersonnalisation/déréalisation, une altération des perceptions et des déformations de l'image du corps. En outre, l'*insight* de certains sujets était altéré [D'Souza et al. 2004]. La même expérience a été menée dans un groupe de 30 consommateurs réguliers de cannabis, sans pathologie psychiatrique associée, et les résultats comparés aux volontaires sains de l'étude précédente (n=22) [D'Souza et al. 2008]. Chez les consommateurs réguliers, les effets psychotomimétiques du THC étaient émoussés, alors qu'il n'y avait pas de différence dans l'intensité des effets euphorisants [D'Souza et al. 2008].

Dans une autre étude chez des volontaires sains en double aveugle contre placebo (n=22, âge moyen : 28 ans), l'injection IV de THC (2,5 mg) a induit des symptômes positifs chez la moitié des sujets, évalués à l'aide de la sous-échelle positive de la PANSS (i.e. scores > 4), et de la *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE), avec une bonne corrélation entre l'autoévaluation des sujets et l'évaluation des expérimentateurs [Morrison et al. 2009]. Le pic d'intensité des symptômes positifs est survenu 10 minutes après l'administration de THC et ont disparu après 120 minutes. Les idées délirantes étaient généralement des idées interprétatives sur l'environnement immédiat ou sur les intentions des expérimentateurs, par exemple plusieurs sujets étaient persuadés que les expérimentateurs lisaient dans leurs pensées [Luzi et al. 2008].

#### - **Symptômes négatifs induits par le cannabis**

Les études de D'Souza et al. [2004, 2009], chez des volontaires sains, ont retrouvé une augmentation des scores à la sous échelle de symptômes psychotiques négatifs de la PANSS, avec un pic d'intensité 10 minutes après l'administration IV (dose de 2,5 mg de THC) et 80 minutes (dose de 5 mg) et disparaissant 200 minutes après l'injection. Les symptômes les plus fréquemment observés étaient une perte de spontanéité, un repli sur soi et un émoussement affectif.



#### - **Symptômes cognitifs induits par le cannabis**

Dans l'étude expérimentale de D'Souza et al. [2004, 2009], le THC a induit des symptômes cognitifs portant notamment sur la mémoire de travail, l'attention et le rappel de mots, dans les 30 minutes après l'administration IV [D'Souza et al. 2004]. Morrison et al. [2009] ont également retrouvé des troubles cognitifs aux tests neuropsychologiques évaluant la mémoire de travail et les fonctions exécutives (*Rey Auditory Verbal Learning Task* (RAVLT), *Digit Span*, fluence verbale et *Baddeley Reasoning Task*) et indépendants des symptômes positifs. Henquet et al. [2006] ont retrouvé des altérations de l'apprentissage verbal et des troubles de l'attention chez des sujets sains ayant fumé du cannabis par rapport aux sujets témoins. D'après plusieurs auteurs, les troubles cognitifs induits par la consommation de cannabis sont proches de ceux retrouvés dans la schizophrénie [Emrich et al. 1997 et pour revue : D'Souza et al. 2009].

### **4. Troubles psychotiques induits par le cannabis**

#### **a) Troubles psychotiques induits par le cannabis**

##### **- Aspects cliniques**

Les symptômes induits par le cannabis peuvent persister plusieurs jours, parfois plusieurs semaines après la consommation [Pour revue : D'Souza et al. 2009; Krebs et al. 2003]. Ils sont caractérisés par la persistance d'hallucinations, en particulier visuelles, d'idées délirantes polymorphes, d'épisodes de dépersonnalisation-déréalisation et d'agressivité [Pour revue : Ben Amar & Potvin 2007; Dervaux et al. 2002 ; D'Souza et al. 2009; INSERM 2001; Johns 2001; Krebs et al. 2003; Laqueille 2003, 2005; Nunez & Gurpegui 2002].

Cette symptomatologie, correspondant à l'ancienne appellation de pharmacopsychose cannabique, correspond dans les classifications internationales aux troubles psychotiques induits par le cannabis, dont la durée ne dépasse pas 1 mois dans le DSM-IV et 6 mois dans la CIM-10. Il faut souligner que les observations de troubles psychotiques induits par le cannabis restent rares, la très grande majorité des consommateurs de cannabis ne présentant pas ce type de troubles [Pour revue : D'Souza et al. 2009]. Dans une étude comparant des patients présentant des troubles psychotiques induits par le cannabis, évalués entre 1 semaine et 1 mois après sevrage, et des patients schizophrènes, Nunez et Gurpegui [2002] ont retrouvé plus fréquemment chez les premiers des variations rapides de l'humeur, des phénomènes de déréalisation-dépersonnalisation, des hallucinations visuelles. Il s'agissait surtout de sujets de sexe masculin, mal socialisés. Les patients atteints de schizophrénie

présentaient plus fréquemment des troubles du cours de la pensée, une froideur affective ou des affects incongrus. Ces résultats confirment ceux recensés dans une revue de la littérature [Johns 2001].

Caton et al. [2005] ont comparé des patients présentant des troubles psychotiques induits par le cannabis (n=169) et des patients souffrant de troubles psychotiques primaires (n=217), admis dans un service d'urgences psychiatriques : les premiers étaient caractérisés par la présence d'hallucinations visuelles, d'antécédents familiaux d'addiction, de désocialisation, un début des troubles psychotiques plus tardif et des diagnostics d'abus/dépendance et de troubles psychopathiques plus fréquents, alors que les seconds étaient caractérisés par des scores de symptomatologie psychotique plus élevés à l'échelle PANSS et des antécédents familiaux psychiatriques plus fréquents.

Il faut souligner que les observations de troubles psychotiques induits par le cannabis décrits dans la littérature ne se réfèrent que rarement à une classification, utilisent rarement des instruments d'évaluation standardisés ou des dosages biologiques, en particulier sanguins, et de ce fait ont été contestés, comme l'ont souligné D'Souza et al. [2009] et Leweke et al. [2004]. La distinction entre troubles psychotiques induits par le cannabis et troubles schizophréniques est en effet particulièrement ardue, peu de signes cliniques distinguant clairement les troubles psychotiques primaires des troubles psychotiques induit par le cannabis, ce qui a conduit certains auteurs à discuter, voire à douter de la validité de ce diagnostic [D'Souza et al. 2009; Leweke et al. 2004; Thornicroft 1992; Verdoux & Tournier 2004]. Certaines observations chez des sujets plus âgés et bien insérés vont cependant dans le sens de la réalité du diagnostic de troubles psychotiques induits par le cannabis.

La question de la stabilité du diagnostic de troubles psychotiques induits par le cannabis a aussi été discutée récemment. Parmi une cohorte de patients évalués dans un service d'urgences psychiatriques et présentant un diagnostic de psychose induite par une substance (cannabis dans 19% des cas), 25% ont reçu un diagnostic de psychose primaire après un an de suivi [Caton et al. 2007]. En revanche, le diagnostic de troubles psychotiques primaires restait stable. Dans cette étude, 33% des patients avec diagnostic de troubles psychotiques primaires et 71% des patients avec diagnostic de troubles psychotiques induits par une substance présentaient un abus ou une dépendance.

Les patients dont le diagnostic avait changé étaient caractérisés par une psychopathologie moins sévère et la survenue plus fréquente d'idées suicidaires par rapport aux patients avec diagnostic de troubles psychotiques primaires. Ils étaient caractérisés par des antécédents psychiatriques familiaux plus fréquents par rapport aux patients avec diagnostic de troubles

psychotiques induits [Caton et al. 2007]. Parmi les sujets dont le diagnostic avait changé, les auteurs ont conclu sur les difficultés à distinguer cliniquement ceux en phase précoce de schizophrénie de ceux présentant des troubles psychotiques induits.

#### - **Evolution**

Dans une étude de registre danoise en population générale, seule étude prospective à ce jour ayant étudié le devenir des troubles psychotiques induits par le cannabis, près de la moitié d'entre eux ont reçu ultérieurement un diagnostic de trouble schizophrénique selon les critères de l'ICD-10 (durée moyenne du suivi : 6 ans) [Arendt et al. 2008]. Dans une autre étude sur des patients diagnostiqués avec un TPIS (n=35), concernant le cannabis chez 29 sujets et les stimulants chez 20 sujets (20 patients ayant aussi simultanément un abus/dépendance à l'alcool), un tiers des patients avec TPIS ont été diagnostiqués avec un trouble schizophrénique dans les 2 ans suivant l'évaluation initiale [Crebbin et al. 2009].

#### - **Vulnérabilité familiale**

La prédisposition de certains sujets aux effets psychotomimétiques du cannabis peut être liée à certains facteurs génétiques [Goldberger et al. 2004]. Une étude a retrouvé que les sujets avec troubles psychotiques induit par le cannabis avaient des antécédents familiaux de troubles psychotiques plus fréquents (7%) par rapport aux sujets témoins (0,7%), suggérant une vulnérabilité génétique à ces troubles dans cette population [McGuire et al. 1995].

Dans une autre étude de registre danoise sur plus de 2 millions de sujets en population générale, la fréquence des antécédents psychiatriques des apparentés du 1<sup>er</sup> degré, en particulier psychotiques, était comparable dans le groupe des patients atteints de schizophrénie (n=6476) et dans celui des sujets ayant présentés un trouble psychotique induit par le cannabis (critères ICD-10, n=609), caractérisés notamment par une durée des troubles psychotiques supérieure à 48 heures après la consommation de cannabis [Arendt et al. 2008]. Les auteurs ont suggéré que les troubles psychotiques induits par le cannabis étaient en réalité des troubles schizophréniques à un stade précoce, plutôt qu'une entité clinique distincte [Arendt et al. 2008].

### **b) Syndrome amotivationnel**

Le syndrome amotivationnel est caractérisé chez les consommateurs réguliers de cannabis par une symptomatologie proche de certaines formes déficitaires de schizophrénie : apragmatisme, anhédonie, indifférence affective, troubles de la concentration, retrait social, désintérêt progressif pour les proches et les activités scolaires, professionnelles et de loisir

[D'Souza et al. 2009]. L'humeur est souvent dépressive. A la différence des schizophrénies, le syndrome amotivationnel régresse spontanément quelques semaines après le sevrage. Le concept de syndrome amotivationnel est discuté, en raison de l'existence de biais dans les analyses, en particulier de la fréquence des troubles psychiatriques et des comorbidités addictives associés à cette symptomatologie [D'Souza et al. 2009].

## **C. INFLUENCE DE LA CONSOMMATION DE CANNABIS SUR L'EMERGENCE ET L'EVOLUTION DES TROUBLES SCHIZOPHRENIQUES**

### **1. Influence de la consommation de cannabis sur l'émergence des troubles psychotiques**

Le fait que plusieurs études rétrospectives aient retrouvé que la consommation de cannabis chez les patients atteints de schizophrénie précédait généralement de plusieurs années les symptômes psychotiques a soulevé la question du rôle déclenchant du cannabis dans cette pathologie [Barnes et al. 2006, Bersani et al. 2002; Bühler et al. 2002 ; Caspari 1999; Duaux et al. 2000; Hambrecht et al. 1996; Inserm 2001; Linszen et al. 1994; Mueser 1998; Veen et al. 2004].

#### **a) Etudes épidémiologiques**

Plusieurs études longitudinales en population générale ont montré que le cannabis augmentait le risque de survenue de troubles psychotiques, en particulier de schizophrénie (tableau 5) :

- Une étude, portant sur plus de 50000 jeunes conscrits suédois suivis sur une période de 27 ans, a montré que les consommateurs de cannabis avaient un risque ultérieur de schizophrénie 2,4 fois plus élevé que les non consommateurs [Zammit et al. 2002].
- L'étude néerlandaise *Nemesis* a porté sur 4045 sujets en population générale [Van Os et al. 2002]. Après 3 ans de suivi, les scores de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), évaluant l'intensité des symptômes psychotiques, étaient plus élevés chez les consommateurs de cannabis que chez les sujets abstinents (OR: 2,76).
- Dans l'étude néo-zélandaise *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study*, étude longitudinale de santé mentale d'une cohorte de 759 sujets nés en 1972 et 1973, suivis pendant 26 ans, 10% des consommateurs de cannabis (n=3/29) ont développé des troubles schizophréniques contre 3% des non-consommateurs (n=22/730) [Arseneault et al. 2002].

- L'étude longitudinale néo-zélandaise *Christchurch Health and Development Study* va dans le même sens, avec une augmentation du risque avec la sévérité de la consommation de cannabis, les consommateurs quotidiens ayant le risque le plus élevé (1,6 à 1,8 fois plus élevés que les non-consommateurs, y compris en tenant compte des facteurs confondants tels que la consommation d'autres substances) [Fergusson et al. 2005].
- Enfin, dans une population d'étudiantes, la consommation de cannabis était associée à la survenue de symptômes psychotiques positifs et négatifs [Verdoux et al., 2003]. Un effet dose-réponse a été retrouvé : les scores de symptomatologie psychotique augmentaient avec la fréquence de la consommation.

**Tableau 5: Etudes prospectives évaluant le risque d'apparition de troubles psychotiques après usage de cannabis**

	N	Usage de cannabis	Durée	Evaluation des troubles psychotiques ultérieurs	Odds Ratio (IC 95%)
<b>Zammit et al. 2002</b> (Suède)	50053	Usage de cannabis > 50 fois vie entière	27 ans	Schizophrénie (ICD-8/9)	3,1 (1,7-5,5)
<b>Van Os et al. 2002</b> <i>Nemesis</i> (Pays-bas)	4045	Usage de cannabis vie entière	3 ans	Symptômes psychotiques (BPRS)	2,8 (1,2-6,5)
<b>Weiser et al. 2003</b> (Israël)	50413	Usage de cannabis vie entière	5-11 ans	Schizophrénie	2,0 (1,3-3,1)
<b>Arseneault et al. 2002</b> <i>Dunedin Study</i> (Nouvelle Zélande)	759	Usage de cannabis à l'âge de 15 ans	26 ans	Troubles schizophréniformes (DSM-IV)	3,1 (0,7-13,3)
<b>Fergusson et al. 2003</b> <i>Christchurch Study</i> (Nouvelle Zélande)	1011	Dépendance au cannabis (DSM-IV)	21 ans	Symptômes psychotiques à l'âge de 18 et 21 ans (SLC-90, DSM-IV)	1,8 (1,2-2,6)
<b>Henquet et al. 2005</b> <i>Early Developmental Stages of Psychopathology Study</i> (Allemagne)	2437	Usage de cannabis vie entière	4 ans	Symptômes psychotiques (CIDI, SLC-90)	1,7 (1,1-2,5)
<b>Ferdinand et al. 2005</b> <i>Zuid Holland Study</i> (Pays-Bas)	1580	Usage de cannabis	14 ans	Symptômes psychotiques (CIDI)	2,8 (1,79-4,43)

D'autres études vont dans le même sens et sont indiquées dans le tableau 5. Ces études ont été commentées dans plusieurs articles de synthèse qui concluent tous sur une augmentation du risque de survenue de troubles psychotiques, en particulier de schizophrénie, avec la

consommation de cannabis [Ben Amar & Potvin 2007; Degenhardt & Hall 2006; DeLisi 2008; Di Forti et al. 2007; D'Souza 2007; Hall & Degenhardt 2008; Le Bec et al. 2009; Müller-Vahl & Emrich 2008; Semple et al. 2005; Verdoux & Tournier 2004; Verdoux et al. 2005]. L'hypothèse du lien de causalité entre consommation de cannabis et troubles schizophréniques ultérieurs a été étayé par plusieurs arguments : effet dose-réponse, temporalité, direction (l'exposition au cannabis précède la survenue des troubles psychotiques), spécificité et plausibilité biologique [Compton et al. 2009; D'Souza 2007; Le Bec et al. 2009; Verdoux et al. 2005].

Dans une revue critique, Zammit et al. [in press] ont évalué les biais pouvant surestimer ou sous estimer l'augmentation du risque de schizophrénie par le cannabis. L'association entre consommation de cannabis et augmentation de troubles psychotiques ultérieurs persiste lorsque les facteurs confondants sont pris en considération, en particulier la consommation lors des prodromes des troubles schizophréniques, les effets psychotomimétiques liés à l'intoxication et les sujets perdus de vue. L'association est d'autant plus robuste qu'il existe un effet dose-dépendant, non retrouvé avec d'autres pathologies influencées par la consommation de cannabis, en particulier les troubles de l'humeur [Price et al. 2009].

En outre, une étude reprenant les données de l'étude *National Comorbidity Survey*, menée en population générale, a montré que l'existence simultanée d'antécédents d'abus sexuels dans l'enfance et de consommation de cannabis augmentait le risque de présenter des troubles psychotiques (OR = 6.93, 95% IC = 1.39–34.63,  $p = 0,02$ ) par rapport à la survenue isolée soit d'abus sexuels dans l'enfance, soit de consommation de cannabis [Houston et al. 2008].

### **b) Méta-analyses**

La méta-analyse de Henquet et al. [2005a] sur 7 études a confirmé le risque de troubles psychotiques ultérieurs plus élevé chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs (OR: 2,1, IC 95%: 1,7-2,5). La méta-analyse de Semple et al. [2005] sur 7 études a également retrouvé un risque augmenté chez les consommateurs de cannabis (OR: 2,9, IC 95 %: 2.4-3.6). La méta-analyse de Moore et al. [2007], sur 35 études longitudinales en population générale, a retrouvé que le risque de troubles psychotiques ultérieurs était plus élevé chez les consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs (OR=1.41, 95% CI 1.20-1.65).

### **c) Relation dose-effet**

Une relation dose-effet a été retrouvée dans certaines études longitudinales, le risque de troubles psychotiques augmentant avec l'intensité de la consommation de cannabis. Ainsi, dans l'étude suédoise, le risque de schizophrénie était de 3,8% pour les sujets qui avaient

consommé du cannabis plus de 50 fois vs 0,6% chez les non consommateurs, (OR = 6,7) [Zammit et al., 2002]. Dans l'étude *Nemesis*, le risque augmentait également chez les plus gros consommateurs (OR = 6,8, IC 95% : 1,8-25,9) et un odd ratio à 24 pour les sujets qui consommaient les doses les plus importantes [Van Os et al. 2002]. Dans la méta-analyse de Moore et al. [2007], le risque était également plus élevé en cas de consommation fréquente (OR= 2.09 (95% CI 1.54–2.84)).

#### **d) Spécificité**

L'augmentation du risque de troubles schizophréniques n'est pas lié à la consommation d'autres drogues : dans les études d'Arseneault et al. [2002], Henquet et al. [2005a], Van Os et al. [2002], Zammit et al. [2002], la relation entre consommation de cannabis et le risque de troubles schizophréniques ultérieurs persistait après ajustement sur la consommation d'autres substances, en particulier d'amphétamines. Enfin, le risque reste significatif si l'on prend en compte d'autres facteurs confondants, en particulier l'existence de symptômes psychotiques préexistants ou d'autres troubles psychiatriques [Arseneault et al. 2002; Ferdinand et al. 2005a, 2005b; Fergusson et al. 2003; Verdoux et al. 2005]. Dans une méta-analyse, l'association entre consommation de cannabis et troubles psychotiques ultérieurs n'était pas liée à des facteurs confondants tels que l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de troubles psychiatriques, la consommation d'autres substances et le milieu urbain [Henquet et al. 2005a].

#### **e) Evolution de la consommation de cannabis sur l'incidence et la prévalence de la schizophrénie**

En population générale, la grande majorité des sujets ne développe pas de troubles psychotiques après avoir fumé du cannabis [Ben Amar & Potvin 2007, D'Souza et al. 2009]. Dans l'étude longitudinale suédoise, seuls 3% des sujets qui avaient consommé régulièrement du cannabis ont présenté ultérieurement des troubles schizophréniques. L'augmentation du risque de schizophrénie par le cannabis n'a pas entraîné jusqu'ici d'augmentation notable de l'incidence des troubles schizophréniques en population générale, mais peu d'études ont évalué ces aspects. Une étude sur l'incidence et la prévalence de la schizophrénie et des autres troubles psychotiques entre 1996 et 2005 dans les registres du *General Practice Research Database* (GPRD) au Royaume-Uni, n'a pas retrouvé d'augmentation de ces paramètres, malgré une augmentation de la consommation de cannabis multipliée par 4 entre 1972 et 2002 [Frisher et al. 2009]. Le GPRD est une base de données sanitaire utilisant la classification ICD de l'OMS, issue des registres tenus à jour par les médecins généralistes

référents du NHS et qui couvre 95% de la population britannique. En outre, dans les registres « *Hospital Episode Statistics (HES)* », les admissions pour schizophrénie et des autres troubles psychotiques au Royaume-Uni ont légèrement baissé entre 1998/1999 et 2005/2006. Cependant, l'étude épidémiologique du Canton de Zurich a suggéré que la hausse des hospitalisations pour première décompensation psychotique retrouvée dans les classes d'âge les plus jeunes entre 1977 et 2005, coïncidait avec la hausse de la consommation de cannabis en population générale, observée à la fin des années 1990 [Ajdacic-Gross et al. 2007]. D'après certaines projections à partir d'une étude épidémiologique sur deux sites au Royaume Uni, l'augmentation de la fréquence des troubles schizophréniques liée à la consommation de cannabis ne pourrait survenir qu'après 2010 [Hickman et al. 2007].

#### **f) Plausibilité biologique**

##### **- Anomalies du système endocannabinoïde dans la schizophrénie**

##### ***Système endocannabinoïde et schizophrénie***

Le système cannabinoïde a été particulièrement étudié dans la schizophrénie ces dernières années. Une étude a retrouvé des concentrations de cannabinoïdes endogènes, tels que l'anandamide et le palmityléthanolamide, plus élevées dans le liquide céphalorachidien (LCR) de patients atteints de schizophrénie (n=10) que chez des sujets témoins [Leweke et al. 1999]. Ces résultats ont été confirmés dans une population de patients atteints de schizophrénie lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique avant traitement (n=47), par rapport à un groupe de sujets témoins (n=84) [Giuffrida et al. 2004]. Dans une étude chez des patients atteints de schizophrénie non traités, lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, l'augmentation d'anandamide était plus élevée chez les patients qui avaient consommé plus de 20 fois du cannabis (n=19) par rapport à ceux qui en avaient consommé moins de 6 fois (n=25), suggérant une modulation des taux d'anandamide par la consommation de cannabis [Leweke et al. 2007]. L'élévation du taux d'endocannabinoïdes a également été retrouvée chez des sujets présentant des prodromes de schizophrénie (n=27, dont 11 ont développé ultérieurement des troubles schizophréniques), par rapport à des sujets témoins (n=81) [Koethe et al. 2009]. Une autre étude qui a confirmé l'augmentation des taux périphériques d'anandamide, a aussi suggéré que ces taux n'étaient pas modifiés par les traitements par antipsychotiques atypiques [Potvin et al. 2008b]. Selon les auteurs de ces études, l'augmentation du taux d'anandamide chez les patients avant traitement pourrait correspondre à une adaptation compensatrice de l'hyperdopaminergie rencontrée dans la schizophrénie [Giuffrida et al. 2004, Koethe et al. 2009, Leweke et al. 1999].



### ***Etudes post mortem***

Des études post mortem ont montré que la densité des récepteurs cannabinoïdes CB1 était augmentée dans le cortex préfrontal [Dean et al. 2001] ou dans le cortex cingulaire postérieur [Newell et al. 2006] de patients atteints de schizophrénie non consommateurs de cannabis. Néanmoins, une autre étude n'a pas confirmé ces résultats [Koethe et al. 2007]. Dans une autre étude post mortem, Eggen et al. [2008] ont retrouvé des niveaux d'ARNm et d'expression des protéines des récepteurs cérébraux CB1 plus faibles chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux sujets témoins, suggérant aux auteurs un mécanisme compensateur augmentant la transmission gabaergique.

### ***Interactions entre les systèmes cannabinoïdes, GABAergiques, glutamatergiques et dopaminergiques dans la schizophrénie***

Comme les patients atteints de schizophrénie ont des déficits GABAergiques et glutamatergique, les effets inhibiteurs des cannabinoïdes pourraient expliquer pourquoi ces substances favorisent les effets psychotomimétiques [D'Souza et al. 2009]. L'interaction entre systèmes cannabinoïdes et systèmes dopaminergiques, notamment ceux impliqués dans la schizophrénie, est étroite et les interactions du THC sur la transmission dopaminergique sont bien établies [Pour revue : D'Souza et al. 2005; Fernandez-Espejo et al. 2009; Invernizzi 2001; Laviolette & Grace 2006b; Müller-Vahl & Emrich 2008; Tanda et al. 1997]. Plusieurs études chez l'animal ont montré que, comme l'alcool, les opiacés, la cocaïne et le tabac, le cannabis augmentait l'activité dopaminergique des voies mésolimbiques, notamment dans le nucleus accumbens, structure cérébrale impliquée dans le renforcement positif de l'appétence aux drogues [Pour revue : Ameri 1999]. Une étude chez l'animal a suggéré que l'activation des récepteurs CB1 altérerait le filtrage sensoriel au niveau limbique et pouvait de ce fait favoriser la vulnérabilité aux troubles psychotiques [Hajos et al. 2008].

Plusieurs auteurs soutiennent que l'augmentation du risque de troubles psychotiques par le cannabis est liée à une dysrégulation de la transmission dopaminergique induite par cette substance [Broome et al 2005, Cannon & Clarke 2005, Dean & Murray 2005, DeLisi, Lawrie, van Nimwegen et al. 2005, Verdoux et al. 2003]. Broome et al. ont notamment suggéré que la dysrégulation de la transmission dopaminergique entraînait des erreurs d'interprétation concernant les événements survenant dans l'environnement, qui associée à d'autres facteurs environnementaux tels que l'isolement social, les milieux urbains et l'immigration des parents, pouvait précipiter l'entrée dans la schizophrénie [Broome et al 2005].

Chez l'homme, l'activation des récepteurs CB1 augmente la transmission dopaminergique mésolimbique en particulier dans le striatum comme l'ont montré certaines études d'imagerie cérébrale fonctionnelle en PET-scan [Bossong et al. 2009; Voruganti et al. 2001]. Il faut souligner que la transmission dopaminergique est déjà augmentée à ce niveau chez les sujets présentant des prodromes de schizophrénie par rapport à des sujets témoins, comme l'a montré une étude en PET-scan récente [Howes et al. 2009].

L'activation des récepteurs CB1 et de la transmission dopaminergique qui en découle peut expliquer les symptômes positifs induits par la consommation de cannabis chez les sujets sains, mais explique plus difficilement des effets psychotomimétiques prolongés après l'élimination du THC de l'organisme, en particulier des troubles schizophréniques [D'Souza et al. 2005, 2009; Fernandez-Espejo et al. 2009].

Par analogie avec la sensibilisation des systèmes dopaminergiques induite par les amphétamines, un autre mécanisme possible est celui de la sensibilisation des systèmes dopaminergiques par la consommation de cannabis, notamment en raison de l'augmentation de transmission dopaminergique au niveau du striatum par les agonistes des récepteurs CB1 [Pour revue : D'Souza et al. 2004, Luzzi et al. 2008]. Des études chez l'animal vont dans ce sens [Pour revue : D'Souza et al. 2004]. Alors que le système endocannabinoïde module l'hyperactivité dopaminergique, la *down-regulation* induite par l'exposition répétée de cannabinoïdes exogènes pourrait favoriser la sensibilisation [Fernandez-Espejo et al. 2009]. Chez l'homme des observations de troubles psychotiques éprouvés par des patients consommateurs de cannabis, avec la survenue d'épisodes psychotiques de plus en plus fréquents et sévères au cours du temps et une survenue de plus en plus précoce à chaque nouvelle consommation, vont dans ce sens [Luzzi et al. 2008].

L'hypothèse d'une sensibilisation par la consommation de cannabis est discutée : D'Souza et al. [2008] ont retrouvé que les effets psychotomimétiques induits par le cannabis étaient émoussés chez les consommateurs réguliers de cannabis, alors que les effets euphorisants étaient comparables à ceux ressentis par les volontaires sains ayant consommé occasionnellement du cannabis. D'autre part la *down-regulation* des récepteurs CB1 pouvant expliquer l'hyperdopaminergie au niveau du striatum n'est pas clairement établie. Chez l'animal, l'administration chronique de cannabis s'accompagne d'une *down-regulation* des récepteurs CB1 variable selon les structures cérébrales, dans son intensité et dans son délai d'apparition [Pour revue : D'Souza et al. 2008]. Chez l'animal, elle est notamment de plus grande amplitude dans l'hippocampe. La tolérance après exposition chronique de cannabis

survient en 3 à 7 jours pour certains effets tels que l'analgésie, l'inhibition motrice et l'hypothermie, alors que la tolérance pour les effets sur la mémoire et effets endocriniens se développe sur plusieurs semaines à plusieurs mois [Pour revue : D'Souza et al. 2008].

### ***Hypothèse neurodéveloppementale et influence du THC sur les systèmes cannabinoïdes***

Un certain nombre d'études neurobiologiques peuvent aider à la compréhension de l'association entre consommation de cannabis et développement ultérieur de troubles schizophréniques. Le système endocannabinoïde est impliqué dans le développement neuronal et joue un rôle important lors de la phase de développement cérébral à l'adolescence [Berghuis et al. 2007; D'Souza et al. 2009; Harkany et al. 2008; Mulder et al. 2008].

La stimulation de ce système par des cannabinoïdes exogènes désensibilise les récepteurs CB1 qui ne peuvent plus remplir leur rôle de neuroprotection et ainsi entraîner des anomalies neurobiologiques fines, mais durables pouvant avoir un retentissement sur le comportement [Freedman 2008]. Selon Realini et al. [2009], des altérations du système endocannabinoïde, par exemple celles induites par la consommation de delta-9THC, peuvent entraîner des anomalies des protéines synaptiques et de la morphologie synaptique altérant la réponse de certaines régions cérébrales aux stimuli externes ou internes.

Les études chez l'animal ont montré que l'administration de cannabis lors de la période néonatale et de l'adolescence, lorsque le niveau de plasticité neuronale est très élevé, induisait des anomalies comportementales persistantes à l'âge adulte (alors qu'une exposition similaire au cannabis chez des animaux adultes n'entraîne pas de modifications comportementales ou cognitives) [Trezza et al. 2008; pour revue : DeLisi 2008; Realini et al. 2009; Rubino & Parolaro 2008; Viveros et al. 2005], en induisant notamment des troubles anxieux, cognitifs [Schneider et Koch 2003] et des anomalies de la socialisation [Schneider & Koch 2005]. Ces résultats n'ont cependant pas été répliqués dans toutes les études et sont discutés [DeLisi 2008].

Les études ayant utilisé des modèles animaux de schizophrénie sont rares. Celle de Schneider & Koch [2007] chez des rats traités par l'agoniste cannabinoïde WIN 55,212-2 a retrouvé des déficits de la prepulse inhibition, considérés comme des modèles animaux de la schizophrénie. Des anomalies structurales ont été retrouvées dans des régions liées aux troubles psychotiques tels que le nucleus accumbens, l'amygdale, le noyau caudé et l'hippocampe [Realini et al. 2009, Schneider & Koch 2007, Wegener et Koch 2009b].

Cependant, il faut noter que le mécanisme d'action de l'agoniste cannabinoïde WIN 55,212-2 est différent de celui du delta-9THC et que le cannabis contient plusieurs cannabinoïdes.

L'autoadministration de cannabinoïdes atténue les déficits induits chez l'animal par le PCP, en particulier les anomalies cognitives et du comportement [Spano et al. 2009]. Cependant, d'autres études ont retrouvé une aggravation des anomalies cognitives induites par le PCP [Vigano et al. 2009]. Chez l'homme, certaines études longitudinales ont retrouvé que la consommation de cannabis pouvait induire certains déficits cognitifs, en particulier visuo-spatiaux et des troubles de l'attention ainsi que des effets favorisant l'impulsivité [Sundram 2006].

#### **g) Précocité du début de la consommation de cannabis**

Plusieurs arguments suggèrent que la précocité du début de la consommation de cannabis a un rôle favorisant les troubles schizophréniques. L'étude longitudinale *Dunedin Study* a retrouvé une augmentation du risque de troubles schizophréniques ultérieurs chez les sujets qui ont débuté leur consommation de cannabis avant l'âge de 15 ans (OR = 3,12 à l'âge de 15 ans vs 1,42 à l'âge de 18 ans) [Arseneault et al. [2002]. Dans l'étude de Stefanis et al. [2004], la corrélation entre consommation de cannabis et l'existence de symptômes psychotiques prodromiques chez 3500 jeunes en population générale, était également plus marquée lorsque la consommation avait débuté avant l'âge de 16 ans. Une étude cas-témoins a aussi retrouvé une corrélation entre la précocité de la consommation de cannabis et l'âge de survenue des premiers symptômes psychotiques [Barnett et al. 2007].

Une étude d'imagerie cérébrale a retrouvé des anomalies de la substance blanche chez 35 patients présentant un premier épisode psychotique et ayant consommé du cannabis avant l'âge de 17 ans, en particulier au niveau du fasciculus uncinate, de la capsule antéro-interne et au niveau frontal [Peters et al. 2009]. Ces anomalies n'étaient pas retrouvées dans le groupe de patients abstinents avant l'âge de 17 ans ni dans le groupe témoin de sujets sains non consommateurs.

En population générale, certaines études ont retrouvé que la consommation de cannabis avant l'âge de 15-16 ans induisait certains troubles cognitifs pouvant persister après sevrage [Ehrenreich et al. 1999, Pope et al. 2003], et de ce fait pourraient favoriser l'apparition de troubles schizophréniques.

Alors qu'elle favorise les troubles cognitifs à long terme chez l'enfant [Karila et al. 2006], il faut noter que l'exposition au cannabis pendant la grossesse de la mère ne semble pas favoriser la survenue de symptômes psychotiques ultérieurs, comme l'a montré l'étude

longitudinale *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) dans une population de 6356 adolescents âgés de 12 ans [Zammit et al. 2009]. Dans une revue sur les effets à long terme de la consommation de cannabis lors de la grossesse, Jutras-Aswad et al. [2009] n'ont pas retrouvé d'augmentation de risque de troubles schizophréniques ultérieurs mais ces auteurs ont aussi souligné que ce risque devait être évalué dans des cohortes comportant un nombre plus important de sujets.

### **h) Augmentation du risque chez les sujets vulnérables**

Les sujets vulnérables aux troubles schizophréniques peuvent être des apparentés de patients schizophrènes, des sujets schizotypiques et/ou des sujets présentant des symptômes prodromiques, évalués avec des instruments spécifiques. Les études épidémiologiques longitudinales *Nemesis*, *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* et *Early Developmental Stages of Psychopathology Study* ont montré que les patients vulnérables aux troubles psychotiques étaient plus à risque de transition vers des troubles schizophréniques avec la consommation de cannabis [Arseneault et al. 2002; Henquet et al. 2005; Van Os et al. 2002]. Une étude dans une population non clinique d'étudiants va dans le même sens : les sujets présentant un haut niveau de vulnérabilité aux troubles psychotiques, évalués à l'aide d'entretiens structurés, ont rapporté plus fréquemment des perceptions inhabituelles et des sentiments d'hostilité de l'entourage après consommation de cannabis que les sujets sans marqueurs de vulnérabilité [Verdoux et al. 2003].

#### **- Cannabis et trouble de personnalité schizotypique**

Plusieurs études ont retrouvé des liens entre consommation de cannabis et trouble de personnalité schizotypique, qui appartient au spectre des troubles schizophréniques, et caractérisé par des pensées bizarres, un isolement social, une méfiance et des anomalies perceptuelles.

- Dans une population de consommateurs de cannabis (n=20) et de sujets témoins (n=20), les premiers avaient des scores plus élevés aux échelles de schizotypie *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ) et *Perceptual Aberration Scale* [Mass et al. 2001].
- Dans une population d'étudiants, âgés de 18 à 25 ans (n=196, âge moyen 22 ans), les consommateurs d'au moins 2 cigarettes de cannabis par semaine (n=98), avaient des scores plus élevés que les non consommateurs à l'échelles de schizotypie *Unusual Experiences* et à l'échelle d'idéation délirante en population générale *Peters Delusions Inventory* (PDI), par rapport aux sujets témoins [Nunn et al. 2001].

- Dans une population d'étudiants, âgés de 18 à 25 ans (n=232), les consommateurs de cannabis avaient des scores plus élevés que les non consommateurs aux échelles de schizotypie SPQ et *Magical Ideation Scale* [Dumas et al. 2002].
- Dans une population d'étudiants, âgés de 18 à 25 ans (n=60), les consommateurs de cannabis avaient des scores plus élevés que les non consommateurs à l'échelle SPQ, sur toutes les dimensions : interpersonnelles, distortions cognitives et perceptuelles et désorganisation [Bailey & Swallow 2004].
- Dans une population d'étudiants (n=189, âge moyen 22 ans), les sujets qui avaient consommé du cannabis au moins une fois dans les 3 mois précédant l'enquête avaient également des scores plus élevés à l'échelle SPQ, en particulier sur les dimensions de distortions cognitives et perceptuelles ainsi que sur la dimension de désorganisation [Schiffman et al. 2005].
- Dans une population de consommateurs de cannabis (au moins une fois par semaine dans le mois précédant l'étude, n=16) et de sujets témoins (n=20), les premiers avaient des scores plus élevés à l'échelle SPQ, avec une corrélation entre l'importance de la consommation et la sévérité des scores [Skosnik et al. 2006].
- Dans une population de jeunes adultes (n=137, âge moyen 22 ans), la fréquence des symptômes psychotiques rapportés lors de la consommation de cannabis était la plus élevée chez les sujets qui avaient les scores les plus élevés de schizotypie [Barkus et al. 2006].
- Dans une population de 477 sujets, Stirling et al. [2008] ont retrouvé une association entre les scores les plus élevés de schizotypie à l'échelle SPQ et la survenue de symptômes psychotiques.
- Dans une étude comparant 36 frères ou sœurs sain(e)s d'adolescents schizophrènes, sans signes prodromiques à l'échelle *Structured Interview for Prodromal Symptoms* (SIPS), et 72 sujets témoins, les apparentés consommateurs de cannabis avaient des scores plus élevés à la sous échelle désorganisation de l'échelle SPQ et à la sous échelle hyperactivité-inattention de l'échelle *Strengths & Difficulties Questionnaire* (SDQ), par rapport aux apparentés non consommateurs, alors qu'il n'y avait pas de différences chez les sujets sains entre consommateurs et non consommateurs [Hollis et al. 2008].
- Dans une population d'étudiants, âgés de 18 à 26 ans (n=950, âge moyen 20 ans), les consommateurs de cannabis (au moins une fois dans les 3 mois précédant l'étude) avaient des scores plus élevés que les non consommateurs à l'échelle SPQ, en particulier sur les dimensions de distortions cognitives et de désorganisation

[Esterberg et al. 2009]. Il existait dans cette étude une relation entre l'importance de la consommation (nombre de consommation de cannabis par semaine) et la sévérité des scores à l'échelle SPQ.

Le problème principal de ces études est qu'il s'agit d'études transversales cas-témoins qui ne peuvent pas mettre en évidence de sens de causalité : la consommation de cannabis peut favoriser les traits schizotypiques, inversement, les traits schizotypiques peuvent aussi favoriser la consommation de cannabis, le sens de causalité peut être aussi bidirectionnel et enfin, un troisième facteur peut favoriser l'émergence simultanée de ces deux paramètres. Un autre problème, soulevé par Van Dam et al. [2008] est la sous estimation de la consommation d'autres drogues dans les analyses, en particulier de stimulants et d'ecstasy, ce qui peut être un biais : les scores aux échelles de schizotypie SPQ sont plus élevés chez les sujets consommant du cannabis seulement par rapport aux sujets abstinents mais moins élevés par rapport aux sujets consommateurs de plusieurs substances.

**Tableau 6: Facteurs favorisant les troubles psychotiques après usage de cannabis**

- Début de la consommation avant l'âge de 15 ans (Arseneault et al. 2002)
- Consommation de cannabis supérieure à 50 fois (Zammit et al. 2002)
- Antécédents familiaux de troubles psychotiques (Mc Guire et al. 1995)
- Porteurs de l'allèle val-val de la COMT [Caspi et al. 2005]
- Traumatismes dans l'enfance [Haley et al. 2009], en particulier antécédents d'abus sexuels [Compton et al. 2004b; Houston et al. 2008]
- Trouble de la personnalité schizotypique [Barkus et al. 2006]
- Isolement social (Broome et al. 2005)
- Parents immigrés (Broome et al. 2005)

### **i) Consommation de cannabis et symptômes prodromiques**

Plusieurs études, généralement longitudinales, évaluant des sujets présentant des prodromes de troubles schizophréniques ont retrouvé une association entre consommation de cannabis et les signes prodromiques :

- Dans une étude menée chez des adolescents âgés de 19 ans en population générale (n=3500), Stefanis et al. [2004] ont retrouvé une corrélation entre la consommation de cannabis et l'existence de symptômes prodromiques de troubles psychotiques, évalués à

l'aide de la *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE), en particulier d'hallucinations, d'idées de persécution ou de mégalomanie. La CAPE évalue l'existence d'anomalies perceptuelles (par exemple : « avez-vous déjà entendu des voix lorsque vous étiez seuls ? »), d'expériences bizarres (par exemple : « avez-vous déjà entendu votre pensée revenir avec de l'écho ? »), d'idées de persécution (par exemple : « avez-vous déjà éprouvé des sentiments qu'un complot se tramait contre vous ? ») et de pensées magiques (par exemple : « avez vous déjà pensé qu'on pouvait communiquer par télépathie ? »).

- L'étude *Prevention through Risk Identification, Management, and Education* (PRIME) a évalué des sujets remplissant les critères de sujets à risque de schizophrénie (n=29) à l'aide de la *Structured Interview for Prodromal Syndromes* (SIPS) et de la *Criteria of Prodromal Syndromes* (COPS) [Rosen et al. 2006]. Cette étude a retrouvé parmi les sujets à risque, 28% des sujets présentant un abus (10%) ou une dépendance (17%) au cannabis (critères SCID/DSM-IV-R) contre 4% d'abus chez les 29 sujets témoins. L'influence de la consommation de cannabis sur la transition psychotique n'a pas été évaluée dans cette étude.
- L'étude *Cognitive Assessment and Risk Evaluation* (CARE) a évalué 48 sujets remplissant les critères de sujets à risque de schizophrénie. Sur les 16 sujets avec abus ou dépendance au cannabis, 5 (31%) ont évolué vers un trouble psychotique contre un sujet sur 32 (3%) dans le groupe de sujets prodromiques sans abus de cannabis [Kristensen et Cadenhead 2006].
- Dans une étude menée en population générale chez des adolescents âgés de 15 à 16 ans (n=6330), Miettunen et al. [2008] ont retrouvé une corrélation entre la consommation de cannabis et l'existence d'au moins 3 symptômes prodromiques de troubles psychotiques, évalués à l'aide d'un instrument structuré, le *PROD-screen for prodromal symptoms of psychosis*. Un effet dose-réponse a été retrouvé. Cette corrélation était indépendante de la consommation d'autres drogues et des troubles du comportement existants chez les sujets de l'étude [Miettunen et al. 2008].
- Dans l'étude clinique *Center of Prevention and Evaluation* (COPE) *prodromal research program* sur des sujets remplissant les critères de sujets à risque de schizophrénie (n=32), à l'aide de la SIPS et de la *Scale of Prodromal Symptoms* (SOPS) suivis prospectivement pendant 2 ans, 40% d'entre eux consommaient du cannabis à l'entrée dans l'étude [Corcoran et al. 2008]. Les taux de transition se sont révélés comparables dans les groupes de consommateurs et de non-consommateurs. En revanche, au cours du



suivi, la consommation de cannabis était associée à une plus grande sévérité des hallucinations et des troubles sub-cliniques des perceptions [Corcoran et al. 2008].

- Dans une étude sur des adolescents en population générale (n=881, âge moyen : 15 ans), Hides et al. [2009] ont confirmé l'association entre consommation de cannabis récente ou sur la vie entière et l'existence de symptômes prodromiques de troubles psychotiques, en particulier d'hallucinations visuelles ou auditives (anomalies perceptuelles), évalués à l'aide de la CAPE. Ces données étaient indépendantes du sexe, de l'existence de troubles dépressifs, de la consommation de tabac, d'alcool et des autres drogues [Hides et al. 2009].

En revanche, certaines études n'ont pas retrouvé de liens entre consommation de cannabis et les signes prodromiques :

- Dans une étude clinique de sujets à risque (n=100, dont 32 ont évolué ultérieurement vers des troubles psychotiques), le cannabis n'était pas lié à une augmentation du risque de transition psychotique Phillips et al. [2002].
- Dans l'étude de Yung et al. [2004], l'usage ou la dépendance au cannabis n'était pas prédictive de transition psychotique dans une population de sujets à risque.
- Une étude multicentrique, évaluant les facteurs prédictifs de transition psychotique dans une population de sujets à risque, a retrouvé une corrélation entre transition psychotique et l'existence d'abus ou dépendance à une substance (alcool, cannabis, amphétamines, opiacés, cocaïne, et hallucinogènes), sans que les auteurs puissent mettre une relation spécifique à une substance, mais ils ont émis des doutes sur la puissance statistique de leur échantillon [Cannon et al. 2008].

#### **j) Interactions gène/ environnement (GxE)**

La consommation de cannabis n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer des troubles schizophréniques : seule une minorité de sujets exposés au cannabis vont développer ultérieurement des troubles schizophréniques et tous les patients atteints de schizophrénie n'ont pas été exposés au cannabis [D'Souza et al. 2009]. Les raisons de la vulnérabilité plus grande de certains sujets aux effets psychotomimétiques restent mal élucidées. Plusieurs auteurs ont souligné que chez certains sujets présentant des facteurs de vulnérabilité, en particulier des facteurs de vulnérabilité génétiques, la consommation de cannabis pourrait favoriser la transition vers un trouble schizophrénique, témoignant d'une interaction entre gènes et environnement [DeLisi 2008; Henquet et al. 2008; Lawrie et al. 2008; Luzi et al. 2008 ; Murray et al. 2008; van Os et al. 2005; Verdoux et al. 2005]. Dans l'étude de Henquet et al. [2005b], le risque de développer un trouble schizophrénique après exposition au

cannabis était plus élevé chez les sujets ayant des antécédents familiaux de troubles psychotiques.

Une interaction G x E a été retrouvée dans l'étude longitudinale néo-zélandaise *Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study* : les sujets porteurs de l'allèle val-val158 du gène codant la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (25% des sujets de l'étude) et qui avaient consommé du cannabis avaient aussi un risque 10 fois plus élevé de présenter des troubles psychotiques que les porteurs de l'allèle met-met [Caspi et al. 2005]. Dans une autre étude en double aveugle contre placebo évaluant les effets du cannabis chez des patients psychotiques (n=36), des apparentés de patients psychotiques (n=12) et des sujets témoins (n=32), les sujets porteurs de l'allèle val-val étaient plus sensibles aux symptômes psychotiques induits par le THC que les sujets porteurs de l'allèle met-met [Henquet et al. 2006]. Dans une étude sur des patients psychotiques (n=31) et des sujets témoins (n=25), les sujets porteurs de l'allèle Val<sup>158</sup>Met Val de la COMT présentaient plus fréquemment des hallucinations lors de la consommation de cannabis que les porteurs de l'allèle met-met [Henquet et al. 2009]. L'allèle Val<sup>158</sup>Met Val de la COMT pourrait être associée à une augmentation de la transmission dopaminergique [Bilder et al. 2004].

Cependant, toutes les études n'ont pas retrouvé ces interactions G x E, par exemple, une étude cas-témoin sur des patients atteints de schizophrénie (n=493) n'a pas retrouvé d'interaction entre la présence de l'allèle Val<sup>158</sup>Met Val de la COMT, la consommation de cannabis et le risque de troubles psychotiques [Zammit et al. 2007]. Une autre étude cas-témoin comparant des patients à haut risque génétique (n=100), évalués lors du 1<sup>er</sup> épisode de schizophrénie, à des sujets apparentés (n=63) et témoins (n=100), n'a pas retrouvé de fréquence plus importante de la consommation de cannabis, y compris de la consommation régulière, chez les apparentés par rapport aux sujets témoins [Veling et al. 2008].

## **2. Influence de la consommation de cannabis sur les premiers épisodes psychotiques**

### **a) Fréquence de l'abus ou dépendance au cannabis lors du premier épisode psychotique**

Certaines études ont souligné que la fréquence de l'usage de cannabis était comparable chez les patients schizophrènes, lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, et en population générale du même âge (entre 5,6 et 7,7%) [Archie et al. 2007 ; Pergonigg et al. 1998; Von Sydow et al. 2001; Warner et al. 1995], alors que la fréquence de l'abus/dépendance est plus élevée chez les patients (tableau 7).

**Tableau 7: Fréquence de l'usage et de l'abus/dépendance au cannabis lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique**

	N	Age Moyen	Critères diagnostiques	Fréquence vie entière	Usage vie entière
Hambrecht et al. 1996 (Allemagne)	232	np	ICD 9	13 %	
Kovaszny et al. 1997 (U.S.A.)	96	27	CIDI/DSM-III-R	30 %	
Rabinowitz et al. 1998 (U.S.A.)	224		SCID/DSM-III-R	30 %	
Cantwell et al. 1999 (Grande Bretagne)	104		SCAN*	12 %	
Verdoux et al. 1999 (France)	65	31,5	MINI/DSM-IV	22 %	
Sevy et al. 2001 (U.S.A.)	118	26	RDC	20 %	
Sorbara et al. 2003 (France)	58	31,3	DSM-IV	16 %	
Pencer & Addington 2003 (Canada)	266	24	SCID/DSM-IV	33 %	
Green et al. 2004 (U.S.A. & Europe)	262	42	DSM-IV	28 %	
Cougnard et al. 2004 (France)	86	27,8	ICD 10	64 %	
Van Mastrigt et al. 2004 (Canada)	357	24	SCID/DSM-IV	35 %	
Lambert et al. 2005 (Australie)	643	21,6	SCID/DSM-IV	42 %	
Wade et al. 2006 (Australie)	103	21,6	DSM-III-R	42 %	
Hides et al. 2006 (Australie)	84	24,5	DSM-IV	70 %	60 %
Barnes et al. 2006 (Grande Bretagne)	152	26,1	DSM-IV, Substance Use Rating Scale	np	64 %
Mauri et al. 2006 (Milan, Italie)	285	27,5	DSM-IV-TR	28 %	
Farrelly et al. 2006 (Australie)	182	21,7	SCID/DSM-IV	np	29 %
Addington & Addington 2007 (Canada)	203	25	SCID/DSM-IV	33 %	
Larsen et al. 2007 (Norvège)	300	27,9	SCID/DSM-IV	13 %	
Archie et al. 2007 (Canada)	183	24,4	SCID/DSM-IV	38 %**	60 %
Barnett et al. 2007 (Grande Bretagne)	123	25	SCID/DSM-IV	51 %	80 %
de Haan et al. 2007 (Pays-Bas)	119	20,9	DSM-IV	32 %	
González-Pinto et al. 2008 (Espagne)	131	25,8	SCID/DSM-IV	np	51 %
Turkington et al. 2009 (Irlande)	194	30,6/36,9	DSM-IV	20,7%	
Miller et al. 2009 (U.S.A.)	112	23-25	SCID/DSM-IV	44 %	np
Baeza et al. 2009 (Espagne)	110	15,5	K-SADS-PL	np	29 %
Sugranyes et al. 2009 (Espagne)	116	25,7	DSM-IV	np	60 %
Ruiz-Veguilla et al. 2009 (Espagne)	92	26,9	CIDI	np	62 %
Mazzoncini et al. 2009 (AESOP Study, Grande Bretagne)	511	np	ICD-10, SCAN*	np	42 %

np = non précisé

\* SCAN : Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN, World Health Organization, 1994): usage quotidien pendant au moins 2 semaines avant l'hospitalisation

\*\* Dans cette étude, l'abus/dépendance comprenait outre l'abus/dépendance au cannabis, l'abus/dépendance aux hallucinogènes et à la cocaïne.

Une étude sur un groupe de patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique (n=280) a notamment retrouvé que la fréquence de la consommation de cannabis (au moins une fois dans la vie) était comparable à celle d'un groupe témoin, mais que les patients psychotiques étaient plus fréquemment des consommateurs quotidiens, que leur consommation était plus ancienne et qu'ils consommaient du cannabis plus fortement dosé en THC que les sujets témoins [Di Forti et al. 2009].

Lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, de nombreuses études ont retrouvé des fréquences élevées d'abus ou dépendance au cannabis (tableau 7). Dans une méta-analyse évaluant la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis chez les patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, le taux médian d'abus/dépendance était de 44% sur la vie entière et de 28 % au moment de l'étude, taux plus élevés que chez les patients plus âgés [Koskinen et al. 2009]. Le cannabis est la substance la plus consommée lors du 1<sup>er</sup> épisode, alors que l'alcool est la substance la plus consommée chez les patients les plus âgés [Archie et al. 2007]. L'âge moyen de début de la consommation de cannabis chez les patients est d'environ 15 ans [Barnett et al. 2007].

La fréquence de l'abus/dépendance au cannabis chez les patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique a tendance à augmenter ces dernières années, comme en témoignent les résultats de 2 études transversales dans la région de Bordeaux: au cours des années 2001-2002, la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique était de 64 % contre 22 % au cours des années 1996-1997 [Verdoux et al. 1999, Cougnard et al. 2004, Verdoux et al. 2005]. Dans une étude dans le sud de Londres, la consommation de cannabis a davantage augmenté depuis les années 1960 chez les patients psychotiques que chez les patients présentant d'autres troubles psychiatriques, notamment des troubles anxieux, des troubles dépressifs et des troubles de la personnalité [Boydell et al. 2006].

L'abus et/ou dépendance au cannabis est fréquemment associé aux addictions à d'autres substances [Archie et al. 2007; Baeza et al. 2009; Barnes et al. 2006; Barnett et al. 2007; Grech et al. 2005].

### **b) Age de survenue des premiers troubles psychotiques**

La consommation de cannabis pourrait raccourcir l'apparition des troubles schizophréniques. Plusieurs études cas-témoins ont en effet suggéré que la consommation de cannabis avant les premiers signes psychotiques était associée à un début des troubles schizophréniques plus précoce :

- Dans l'étude de Bühler et al. [2002], portant sur 232 patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, l'âge moyen des patients qui avaient abusé de substances avant le début des troubles psychotiques (principalement de cannabis), avaient un âge de début des troubles psychotiques plus précoce que les patients abstinents.
- Dans l'étude de Van Mastrigt et al. [2004], portant sur 357 patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, les consommateurs de cannabis avaient un début des troubles psychotique plus précoce que les patients abstinents .
- Dans l'étude de Green et al. [2004], portant sur 232 patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, l'âge moyen de début des troubles psychotiques était plus précoce chez les patients avec abus/dépendance au cannabis (21,3 ans) que chez les patients abstinents (23,0 ans).
- Dans l'étude de Veen et al. [2004] portant sur 133 patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, les consommateurs de cannabis étaient plus jeunes que les non-consommateurs lors des premiers prodromes psychotiques, lors du premier épisode psychotique (7 ans de différence, mais avec un âge de début particulièrement tardif pour les non consommateurs) et lors de l'apparition des premiers symptômes négatifs.
- Barnes et al. [2006] ont retrouvé que l'âge de survenue du 1<sup>er</sup> épisode psychotique était de 5 ans plus précoce dans un groupe de patients évalués en ambulatoire, ayant expérimenté une drogue au moins une fois (cannabis dans 90% des cas) par rapport aux patients qui n'avaient jamais expérimenté de drogues. L'effet de la consommation de cannabis était indépendant de la consommation d'autres substances.
- Dans l'étude de González-Pinto et al. [2008], portant sur 131 patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, l'âge moyen du début des troubles psychotiques était de 22,4 ans chez les patients ayant consommé du cannabis contre 29,3 ans chez les patients abstinents. L'âge de début était plus précoce de 7 ans pour les usagers simples, de 8,5 ans pour les patients avec abus et de 12 ans pour les patients avec dépendance au cannabis. L'effet de la consommation de cannabis était indépendant de la consommation d'autres substances.
- Dans l'étude de Ongür et al. [2009], portant sur 116 patients présentant des troubles schizophréniques ou schizoaffectifs, l'âge de survenue du premier épisode psychotique était de 3 ans plus précoce chez les patients présentant un abus ou une dépendance au cannabis par rapport aux patients sans abus/dépendance, alors qu'il n'y avait pas de différences entre patients présentant un abus ou une dépendance à l'alcool et patients sans abus/dépendance à l'alcool.

- Dans l'étude de Compton et al. [2009], portant sur 109 patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, l'âge de survenue des premiers symptômes psychotiques était d'autant plus précoce que la consommation de cannabis était précoce et que la fréquence de la consommation était élevée (maximale avec l'usage quotidien).
- Dans l'étude de Sugranyes et al. [2009], portant sur 116 patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, l'âge moyen du premier traitement était significativement moins élevé chez les patients consommateurs réguliers de cannabis (24,5 ans) que chez les patients consommateurs épisodiques (25,7 ans) et que chez les patients non consommateurs (27 ans).

Cependant, toutes les études ne vont pas dans ce sens [Cantor-Graae et al. 2001, Krebs et al. 2005, Sevy et al. 2001].

### **c) Influence de l'abus/dépendance au cannabis lors du premier épisode psychotique**

#### **- Symptômes positifs**

##### ***Etudes cas-témoins***

Lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, plusieurs études ont retrouvé que les patients avec abus/dépendance au cannabis avaient des symptômes psychotiques positifs (généralement évalués à l'aide de l'échelle PANSS) plus sévères que les patients abstinents [Addington & Addington 2007; Green et al. 2004; Sorbara et al. 2003; Van Mastrigt et al. 2004; Wade et al. 2007]. De même, chez des adolescents présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique (n=110, âge moyen : 15 ans), une étude a retrouvé une corrélation entre usage de cannabis et scores de symptômes psychotiques positifs à l'échelle PANSS plus sévères [Baeza et al. 2009]. Certaines études ont retrouvé une corrélation entre la sévérité de la symptomatologie positive et la sévérité de la consommation [Wade et al. 2007]. Une étude sur des patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique (n=511) a retrouvé une corrélation entre usage de cannabis et début aigu des troubles psychotiques, indépendamment des autres substances [Mazzoncini et al. 2009]. Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé de corrélation entre consommation de cannabis et symptomatologie psychotique positive chez des patients lors du 1<sup>er</sup> épisode de schizophrénie [Barnes et al. 2006].

##### ***Etudes longitudinales***

Plusieurs études longitudinales vont dans le sens d'une aggravation des symptômes psychotiques:

- Dans une étude de patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique suivis pendant 2 ans (n=58), la consommation de substances avait un effet aggravant sur la symptomatologie positive [Sorbara et al. 2003].
- Dans une étude de patients avec un diagnostic de schizophrénie posé dans les 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude et suivis pendant 4 ans (n=119), les sujets ayant consommé du cannabis dans les 3 mois précédant l'inclusion avaient des scores de symptômes positifs à la *Life Chart Instrument* (WHO 1992) plus élevés que les non consommateurs [Grech et al. 2005].
- Dans une étude naturalistique de patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode psychotique (n=98), suivis pendant 15 mois, 51% des patients avec abus de substances (principalement de cannabis, n=40) ont présenté une aggravation de leurs symptômes positifs contre 17% des patients sans abus de substances, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'observance aux traitements [Wade et al. 2006].
- Dans une étude naturalistique de patients présentant un épisode psychotique récent (1<sup>er</sup> à 3<sup>ème</sup> épisode) suivis pendant 6 mois (n=84), une analyse en régression de Cox a retrouvé que la consommation de cannabis était prédictive de rechutes psychotiques, en particulier sur la dimension positive, évaluée à l'aide de la BPRS, indépendamment de l'observance aux traitements [Hides et al. 2006].
- Dans une autre étude naturalistique de patients suivis pendant 14 mois (n=85), la consommation de cannabis était corrélée à l'aggravation de la symptomatologie positive, alors qu'il n'y avait pas d'aggravation chez les patients qui avaient arrêté leur consommation [Harrison et al. 2008].
- Dans une étude de suivi de patients lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, les consommateurs de cannabis qui avaient arrêté leur consommation avaient des scores de symptômes psychotiques positifs à l'échelle PANSS plus bas que les sujets qui n'avaient jamais consommé [Baeza et al. 2009].

Parmi les limites de ces études, les addictions associées peuvent représenter un biais d'analyse qu'il est nécessaire de prendre en compte : Zammit et al. [2008] ont souligné que la majorité des études ne tenait pas compte de la consommation d'autres substances, en particulier d'alcool. Dubertret et al. [2006] ont également souligné que l'augmentation de la symptomatologie positive chez les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis était liée aux comorbidités addictives et que l'association n'était plus significative après prise en compte de ce facteur confondant dans les analyses, en particulier pour les hallucinations. Seules les études de Caspari [1999], Hides et al. [2006], et Wade et al. [2006] ont pris en compte cette dimension dans l'analyse de leurs résultats.

### - **Symptômes négatifs**

Lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, la plupart des études cas-témoins et des études longitudinales n'ont pas retrouvé de corrélation entre usage de cannabis et des scores de symptômes psychotiques négatifs plus sévères [Barnes et al. 2006; Grech et al. 2005; Green et al. 2004; Hambrecht & Häfner 1996; Harrison et al. 2008; Linszen et al. 1994; Sevy et al. 2001]. En revanche, certaines études cas-témoins ont retrouvé des scores de symptômes négatifs à l'échelle PANSS plus faibles chez les patients consommateurs de cannabis lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique [Compton et al. 2004, 2007; Baeza et al. 2009]. L'hypothèse soulevée par Compton et al. [2007] pour expliquer ces données, dans une étude sur des patients présentant un 1<sup>er</sup> épisode (n=72), est que l'accessibilité aux produits est plus facile chez les patients présentant des symptômes déficitaires les moins sévères. De toutes façons, la nature transversale de l'étude ne permettent pas d'établir clairement un sens de causalité.

### - **Symptômes cognitifs**

Lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, seules des études cas-témoins ont évalué les fonctions cognitives des patients avec ou sans consommation de cannabis. L'impact de la consommation de cannabis sur les symptômes cognitifs est discuté et ne touche vraisemblablement pas les différentes fonctions cognitives de la même façon. Certaines études n'ont pas retrouvé de différences entre la sévérité des symptômes cognitifs chez les patients avec ou sans abus de substances (principalement de cannabis) [Barnes et al. 2006; Sevy et al. 2001]. Mata et al. [2008] n'ont pas retrouvé de différences dans la sévérité des troubles de la mémoire de travail et des fonctions exécutives entre les patients avec ou sans abus de cannabis. Néanmoins, dans un sous-groupe de patients avec abus de cannabis qui avaient commencé leur consommation avant le début des troubles psychotiques, ces auteurs ont retrouvé des troubles de la prise de décision et des performances plus faibles au *Iowa Gambling Task* par rapport aux patients sans abus de substances [Mata et al. 2008]. Dans une autre étude sur des patients lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique (n=68), les patients sans abus de substances avaient de meilleures performances aux épreuves de fluence verbale et au *Digit Span* que les patients avec abus de substances (principalement de cannabis) alors que les performances à d'autres épreuves telles que le *Trail-Making-Test A* et B et le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) étaient comparables entre les patients avec ou sans abus de substances [Wobrock et al. 2007].



## **- Troubles de l'humeur**

Lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, la plupart des études n'ont pas retrouvé de corrélation entre usage de cannabis et troubles de l'humeur [Barnes et al. 2006; Green et al. 2004; Linszen et al. 1994; Sevy et al. 2001; Van Mastrigt et al. 2004]. En revanche, dans une étude naturalistique de 85 patients suivis pendant 14 mois, l'abus de substances (principalement de cannabis) était corrélé à la survenue de troubles dépressifs [Harrison et al. 2008].

## **- Impact neurobiologique de la consommation de cannabis après le premier épisode psychotique**

Toutes les études ne retrouvent pas d'impact neurobiologique immédiat de la consommation de cannabis : dans une étude d'imagerie cérébrale en IRM chez des patients atteints de schizophrénie lors d'un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, il n'y avait pas de différence de morphologie cérébrale, en particulier pas d'anomalies au niveau des régions temporo-limbiques, entre un groupe de patients avec abus de substances (n=20, principalement de cannabis) et un groupe de patients sans abus de substances (n=21) [Wobrock et al. 2009].

En revanche, des anomalies peuvent être retrouvées à plus long terme, comme l'a montré une étude longitudinale en IRM : 5 ans après l'évaluation initiale lors d'un 1<sup>er</sup> épisode psychotique, les patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis (n=19) avaient une perte de volume cérébral accélérée par rapport à des patients atteints de schizophrénie non consommateurs (n=32) et par rapport à des sujets témoins (n=31) [Rais et al. 2008]. Dans cette étude, il existait une perte de substance grise et un élargissement des ventricules latéraux chez les patients atteints de schizophrénie par rapport aux sujets témoins. Ces anomalies étaient plus marquées chez les patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis par rapport aux sujets abstinents [Rais et al. 2008].

Une étude cas-témoins chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis lors du 1<sup>er</sup> épisode de schizophrénie (n=15), a retrouvé une diminution de la densité de matière grise au niveau du cortex cingulaire postérieur droit, région riche en récepteurs CB1, par rapport à des patients témoins non consommateurs (n=22), et des sujets témoins non consommateurs (n=48) [Bangalore et al. 2008]. Une autre étude cas-témoins chez des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis lors du 1<sup>er</sup> épisode de schizophrénie (n=20), a retrouvé une diminution de la densité de matière grise au niveau du cortex cingulaire antérieur par rapport à des patients témoins non consommateurs (n=31) et à des sujets témoins non psychotiques/non consommateurs (n=56) [Szeszko et al. 2007]. Les auteurs ont soulevé l'hypothèse d'un lien entre les anomalies du cortex cingulaire antérieur et l'existence de prises de risque accrues chez les patients consommateurs.

### **- Conséquences psychosociales**

Lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique, la consommation de cannabis aggrave l'évolution de la schizophrénie : observance aux traitements moins bonne [Linszen et al. 1994; Miller et al. 2009], durée de la psychose non traitée plus grande [Green et al. 2004], augmentation du risque de rechutes [Hides et al. 2006], augmentation du risque suicidaire [Verdoux et al. 1999], augmentation des passages à l'acte agressifs [Milton et al. 2001], augmentation des problèmes médico-légaux [Archie et al. 2007], augmentation de la fréquence des hospitalisations sous contrainte [Archie et al. 2007; Mazzoncini et al. 2009] et de la fréquence des réhospitalisations [Grech et al. 2005; Sorbara et al. 2003; Wade et al. 2006].

Deux études longitudinales ont retrouvé une fréquence des rechutes plus grande chez les patients consommateurs de cannabis par rapport aux non consommateurs [Hides et al. 2006; Linszen et al. 1994]. Cependant, ces résultats n'ont pas été retrouvés de manière significative dans une étude sur des patients ayant présenté un 1<sup>er</sup> épisode psychotique suivis pendant 30 mois (n=181) [Selten et al. 2007].

## **3. Abus et dépendance au cannabis et évolution de la schizophrénie**

### **a) Fréquence de l'abus et dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie**

Entre 12 et 42% des patients atteints de schizophrénie selon les études ont présenté au cours de leur vie un épisode d'abus ou dépendance au cannabis selon les critères des classifications internationales (tableau 8). Dans une revue portant sur l'abus et dépendance à l'alcool chez les patients schizophrènes, nous avons retrouvé une fréquence de 30% dans cette population et montré la validité du questionnaire CAGE pour le dépistage des problèmes liés à l'alcool (annexes, p 187) [Dervaux et al. 2006]. Une méta-analyse portant sur 53 études cliniques, a retrouvé que la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis était de 23% sur la vie entière, 19% dans les 12 mois précédant les études et 11% au moment où avaient été réalisées les études [Green et al. 2005]. Dans une autre méta-analyse sur 35 études, regroupant 5540 patients, le taux médian d'abus/dépendance au cannabis était de 27% sur la vie entière (28 études) et de 16% au moment de l'étude (10 études) [Koskinen et al. 2009].

Les prévalences d'abus ou dépendance au cannabis sont plus élevées chez les patients atteints de schizophrénie que celles retrouvées en population générale (4%) [Compton et al. 2004]. Il faut noter que cette tendance n'est pas spécifique au cannabis : les autres addictions (alcool,

opiacés, stimulants) sont également plus fréquentes chez les patients atteints de schizophrénie qu'en population générale [Cantor-Grae et al. 2001; Dervaux et al. 2002; Laqueille 2003].

**Tableau 8. Fréquence de l'abus et dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie**

	<b>N</b>	<b>Critères diagnostiques</b>	<b>Age Moyen</b>	<b>Prévalen ce vie entière</b>	<b>Prévalen ce récente</b>
<b>Mueser et al 1990 (U.S.A)</b>	149	SCID/DSM-III-R	30	42 %	22 %
<b>Dixon et al 1991 (U.S.A.)</b>	83	SCID/DSM-III-R	30,6	31 %	np
<b>Mueser et al 1992 (U.S.A.)</b>	85	DSM-III-R	32,3	22 %	np
<b>Shaner et al 1993 (U.S.A.)</b>	108	DSM-III-R	42	np.	14 %
<b>De Quardo et al 1994 U.S.A.)</b>	67	RDC, DSM-III-R	29	28 %	np
<b>Chouljian et al 1995 (U.S.A.)</b>	100	SCID/DSM-III-R	27,2	np.	7 à 12 %
<b>Hambrecht et al 1996 (Allemagne)</b>	232	ICD 9	np	13 %	np
<b>Kirkpatrick et al 1996 (U.S.A.)</b>	122	DSM-IV	34	12 %	
<b>Verdoux et al 1996 (France)</b>	38	SCID/DSM-III-R	33,7	23 %	8 %
<b>Kovaszny et al 1997 (U.S.A.)</b>	96	CIDI/DSM-III-R	27	30 %	np
<b>Fowler et al. 1998 (Australie)</b>	194	SCID-R/DSM-III-R	36,3	36 %	13 %
<b>Kamali et al. 2000 (Irlande)</b>	102	DSM-IV	38,4	17%	np
<b>Gut-Fayand et al. 2001 (France)</b>	50	SADS-LA-R/DSM-III- R	np	24%	np
<b>Dervaux et al. 2001 (France)</b>	100	CIDI/DSM-III-R	34,7	27%	16 %
<b>Cantor-Grae et al. 2001 (Suède)</b>	87	SCID-I/DSM-IV	48	17%	np
<b>Duke et al. 2001 (GB)</b>	265	Substance-Use rating Scale	50,3	19%	np
<b>Bersani et al. 2002 (Italie)</b>	125	DSM-IV	32,4	26%	np
<b>Kavanagh et al. 2004 (Australie)</b>	430	CIDI/DSM-III-R	np	27%	np
<b>Margolese et al. 2004 (Canada)</b>	207	SCID-P/DSM-IV	37,6/39,7	np	8 %
<b>Farrelly et al. 2004 (Australie)</b>	182	SCID/DSM-IV	31,5	np	13 %
<b>Dubertret et al. 2006 (France)</b>	205	DIGS/DSM-IV	np	32 %	np
<b>Margolese et al. 2006 (Canada)</b>	147	SCID-P/DSM-IV	37,6/39,7	39%	32 %
<b>Laqueille et al. 2008 (Tunisie)</b>	74	DSM-IV	38,4		
<b>El Omari et al. 2009 (Maroc)</b>	77	DIGS/DSM-IV	31,5	35%	
<b>Ongür et al. 2009 (U.S.A.)</b>	80	SCID/DSM-IV TR	37,7	23 %	

np = non précisé

Dans une étude portant sur 114 patients atteints de schizophrénie, nous avons retrouvé que 5% des patients avaient présenté un abus et 21% une dépendance au cannabis au cours de leur vie (DSM-III-R) [Dervaux et al. 2003]. Sur la vie entière, les patients avec abus/dépendance au cannabis présentent fréquemment, simultanément ou alternativement, d'autres addictions (3 fois sur 5 dans notre étude) [Dervaux et al. 2003], tout particulièrement d'alcool [Archie et al. 2007; Barnes et al. 2006; Barnett et al. 2007; Dubertret et al. 2006].

Certaines études ont retrouvé une sous-estimation de la consommation de substances par les patients [de Beaurepaire et al. 2007], mais d'autres ont retrouvé une bonne corrélation entre les déclarations des patients concernant leur consommation de substances et les analyses toxicologiques urinaires ( $\kappa=0.90$ ) [Hides et al. 2006]. Une échelle de dépistage de la dépendance au cannabis (*Severity of Dependence Scale*, SDS) dans cette population, validée par Hides et al. [2007], pourrait encore améliorer le dépistage.

Une particularité de la dépendance des patients atteints de schizophrénie est la sévérité du sevrage : dans une étude dans une population de patients atteints de schizophrénie consommateurs réguliers de cannabis ( $n=54$ , âge moyen : 40 ans), la symptomatologie de sevrage était plus fréquente (92,5% vs 42 %) et plus sévère que chez les sujets témoins consommateurs non psychotiques, en particulier au niveau des symptômes psychologiques (signes anxieux : 54 %, dépressifs : 48 %, craving : 50 %) [Gorelick et al. [2009].

### **b) Influence de l'abus/dépendance au cannabis sur l'évolution de la schizophrénie**

#### **- Impact de la consommation de cannabis sur la symptomatologie positive de la schizophrénie**

##### ***Etudes cas-témoins***

Certaines études cas-témoins ont retrouvé que les patients avec abus/dépendance au cannabis non sevrés avaient des symptômes psychotiques positifs, généralement évalués à l'aide de l'échelle PANSS, plus sévères que les patients abstinents, en particulier les idées délirantes, les hallucinations, la désorganisation de la pensée et du comportement [Henquet et al. 2009; Margolese et al. 2004; Pour revue : Daux & Dervaux 2000]. Ces effets sont transitoires, le temps de l'intoxication et disparaissent généralement après sevrage [Dervaux et al. 2004; Mueser et al. 1998]. Cependant, certaines études cliniques ont retrouvé des scores de signes positifs plus élevés après sevrage chez les patients consommateurs par rapport aux non consommateurs [Bersani et al. 2002; Krebs et al. 2005]. D'autres études ne retrouvent pas de différences des scores aux échelles de symptômes positifs entre les patients avec ou sans abus

de cannabis à distance du sevrage [Pour revue : Dervaux et al. 2003]. Les différences entre études tiennent vraisemblablement au temps, plus ou moins long entre le début du sevrage et l'évaluation.

### ***Etudes prospectives***

Les études longitudinales mettent clairement en évidence une aggravation de la symptomatologie positive chez les patients qui poursuivent leur consommation de cannabis par rapport aux sujets abstinents, notamment aux échelles PANSS [Grech et al. 2005; Linszen et al. 1994; Rais et al. 2008] ou BPRS [Degenhardt et al. 2007]. Néanmoins, toutes les études ne retrouvent pas cette tendance, par exemple Margolese et al. [2006], dans une étude longitudinale pendant 12 mois ont retrouvé que les patients traités pour leurs troubles psychotiques qui continuaient leur abus de substances (essentiellement cannabis et alcool) avaient des scores PANSS plus bas que les patients sans abus de substances. La limite principale de ces études, comme dans celles menées lors des premiers épisodes psychotiques, est l'absence de prise en compte de la consommation d'autres substances que le cannabis [Dubertret et al. 2006; Zammit et al. 2008].

### ***Etudes expérimentales en double aveugle contre placebo***

Dans un protocole expérimental en double aveugle contre placebo chez des patients atteints de schizophrénie stabilisés sous traitement antipsychotique (n=13), D'Souza et al. [2005] ont retrouvé que l'administration de THC en IV aggravait les symptômes psychotiques positifs, évalués à l'aide de l'échelle PANSS. L'aggravation était brève, portant sur les symptômes habituels des patients, avec une sensibilité plus importante aux effets du THC que les sujets témoins. D'après les auteurs, l'amplitude de l'augmentation des symptômes positifs était comparable à celle induite par l'administration d'amphétamines et de kétamine, retrouvés dans des études antérieures. Il n'y a pas eu d'impact négatif de l'expérimentation sur l'évolution des troubles psychotiques ni sur la consommation de cannabis à 1, 3 et 6 mois [D'Souza et al. 2005].

#### **- Impact de la consommation de cannabis sur la symptomatologie négative de la schizophrénie**

L'étude en double aveugle contre placebo de D'Souza et al. [2005] a retrouvé que l'administration de THC aggravait légèrement, les symptômes négatifs, évalués à l'aide de l'échelle PANSS. La plupart des études cas-témoins n'ont pas retrouvé de différences concernant la symptomatologie négative entre les patients atteints de schizophrénie avec ou

sans abus de cannabis [Grech et al. 2005; Caspari 1999]. En revanche, certaines études [Brunette et al. 1997, Dubertret et al. 2006; Peralta & Cuesta 1992] et une méta-analyse [Potvin et al. 2006] ont retrouvé des scores de symptomatologie négative (retrait affectif, avolition...) moins élevés chez les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis. Les raisons généralement avancées dans les études sont une adaptation prémorbide potentiellement meilleure chez les patients consommateurs de cannabis [Arndt et al. 1992; Larsen et al. 2006; Potvin et al. 2006].

- **Impact de la consommation de cannabis sur la symptomatologie cognitive de la schizophrénie**

L'étude en double aveugle contre placebo de D'Souza et al. [2005] a retrouvé que l'administration de THC aggravait également les troubles cognitifs de la schizophrénie (fluence verbale, *Hopkins Verbal Test*, *Continuous Performance Task*) en particulier certains troubles de la mémoire (rappel immédiat et différé) ainsi que l'apprentissage [D'Souza et al. 2005]. Les altérations mnésiques induites par le THC étaient plus marquées chez les patients atteints de schizophrénie que chez les sujets témoins.

L'impact cognitif de la consommation de cannabis est plus controversé dans les études cas-témoins. Une étude cas-témoins a retrouvé des performances cognitives altérées chez les patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis par rapport à des patients témoins, mais ces altérations étaient modestes et comparables à celles retrouvées chez des consommateurs de cannabis non psychotiques [Scholes et al. 2009]. Une autre étude a retrouvé un impact négatif de la consommation de cannabis sur la prise de décision des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis par rapport aux patients non consommateurs, mais n'ont pas retrouvé d'altérations liées à la prise de cannabis sur la mémoire de travail ni sur certaines fonctions exécutives [Mata et al. 2008]. En revanche, d'autres études et la méta-analyse de Potvin et al. [2008], ont retrouvé que les sujets atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis avaient de meilleures performances à certains tests par rapport aux patients non consommateurs, en particulier aux tests de mémoire visuelle, de résolution de problèmes et de raisonnement. Trois de ces études cas-témoins ont retrouvé que les capacités cognitives des patients atteints de schizophrénie consommateurs de cannabis étaient globalement meilleures que celles des patients abstinentes, en particulier l'attention et les fonctions exécutives [Coulston et al. 2007; Jockers-Scherübl et al. 2007; Schnell et al. 2009]. Toutes les capacités cognitives n'évoluent cependant pas de la même manière sous l'influence du cannabis, par exemple, dans l'étude de Coulston et al. [2007], la consommation de cannabis était associée à des fonctions exécutives et attentionnelles

meilleures que chez les non consommateurs, mais en revanche à une aggravation aux épreuves évaluant la mémoire de travail.

L'association de meilleures performances cognitives à la consommation de cannabis des patients consommateurs par rapport aux non consommateurs retrouvé dans certaines études cas-témoins est étonnante, compte tenu des effets délétères du cannabis sur les capacités cognitives des sujets sains. Une explication possible est l'existence de troubles cognitifs moins sévères à l'origine/ou une adaptation prémorbide meilleure chez les patients atteints de schizophrénie dépendants de substances par rapport aux patients abstinentes [Arndt et al. 1992; Larsen et al. 2006; Schnell et al. 2009; Thoma et al. 2007]. Cette explication est d'autant plus probable que dans l'étude de Jockers-Scherübl et al. [2007], par exemple, les patients consommateurs de cannabis étaient évalués après 28 jours d'abstinence.

Ces études comportent plusieurs biais. Le caractère transversal des études ne permet pas de d'établir de relation de causalité. Dans toutes les études, sauf celle de Coulston et al. [2007], la consommation d'autres substances n'était pas prise en compte. Autre biais possible : dans beaucoup d'études, les sujets sont jeunes, évalués lors des premiers épisodes psychotiques, avec des capacités cognitives à priori relativement préservées, mais l'impact cognitif de la consommation de cannabis à plus long terme n'a pas été évalué et la survenue de troubles cognitifs après plusieurs années de consommation ne peut être exclue [Coulston et al. 2007; Jockers-Scherübl et al. 2007; Mata et al. 2008; Thoma et al. 2007]. Enfin, dans ces études, le nombre de patients évalués était faible, 19 patients consommateurs de cannabis vs 20 non consommateurs dans l'étude de Jockers-Scherübl et al. [2007], 35 sujets vs 34 non consommateurs dans l'étude de Schnell et al. [2009], 11 sujets avec une consommation fréquente, 7 sujets avec une consommation moyenne et 34 sujets avec une consommation faible dans l'étude de Coulston et al. [2007].

#### **- Impact de la consommation de cannabis sur l'humeur des patients atteints de schizophrénie**

Plusieurs études ont retrouvé une augmentation de la fréquence de survenue de troubles dépressifs chez les patients atteints de schizophrénie avec abus de substances par rapport aux patients sans abus de substances [Margolese et al. 2004; 2006]. D'après la méta-analyse de Potvin et al. [2007], la consommation de substances est associée chez les patients atteints de schizophrénie à la survenue de troubles dépressifs, mais il y a peu de travaux étudiant spécifiquement le cannabis. Dans cette méta-analyse, les études qui avaient utilisé l'échelle de dépression de Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale*) ont retrouvé une association significative entre troubles dépressifs et schizophrénie, alors

que celles qui avaient utilisé d'autres échelles ne retrouvaient pas de relation significative [Potvin et al. 2007].

La consommation de cannabis pourrait être également associée à une augmentation du risque suicidaire dans cette population [Dervaux et al. 2003; Kamali et al. 2000]. En revanche, une étude rétrospective chez des adolescents atteints de schizophrénie (âge moyen : 17,4 ans) n'a pas retrouvé de conduites suicidaires plus fréquentes chez les patients avec abus de cannabis [Shoval et al. 2006].

#### **- Abus de substances et effets indésirables des traitements antipsychotiques**

Une méta-analyse de 16 études, comprenant 3479 patients atteints de schizophrénie a retrouvé une augmentation du risque de survenue de symptômes extrapyramidaux chez les patients atteints de schizophrénie avec abus de substances par rapport aux patients sans abus de substances, mais il y a peu de travaux étudiant spécifiquement le cannabis [Potvin et al. 2009]. L'akathisie serait notamment plus fréquente chez les patients atteints de schizophrénie avec abus de substances que les patients sans abus de substances [Pour revue : Kumar et Sachdev 2009].

#### **- Conséquences psychosociales de l'abus de cannabis chez les patients schizophrènes**

A long terme, la consommation de cannabis aggrave l'évolution de la schizophrénie : rechutes et hospitalisations plus fréquentes [Caspari 1999; Hides et al. 2006; Kamali et al. 2000; Gupta et al. 1996; Hides et al. 2006; Linszen al. 1994; Wade et al. 2006; Zammit et al. 2008], en particulier dans les services d'urgence [Thomas et al. 2009], observance aux traitements moins bonne, [Kamali et al. 2001; Margolese et al. 2004], difficultés à retrouver une activité professionnelle [McGurk et al. 2009], accélération de la désinsertion sociale [Mueser et al. 1990, 1998]. L'*insight* des patients atteints de schizophrénie avec abus de substances est moins bon que chez les patients sans abus de substances [Kamali et al. 2001]. Ces données peuvent expliquer les difficultés pour traiter ces sujets [Dervaux et al. 2007, 2009; Thomas et al. 2009].

Une étude longitudinale comparant une population de 8003 patients atteints de schizophrénie à une population de sujets témoins (n=80025) entre 1973 et 2006 a montré que la survenue d'actes médico-légaux, plus importante chez les patients atteints de schizophrénie, était liée essentiellement à l'abus de substances (OR, 4.4; 95% CI, 3.9-5.0) [Fazel et al. 2009a]. Une méta-analyse sur 20 études, comprenant 18423 patients souffrant de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques a confirmé que le risque accru d'actes médico-légaux chez les



patients atteints de schizophrénie était lié essentiellement aux conduites addictives, mais la part du cannabis n'était pas précisée [Fazel et al. 2009b].

#### **D. Conclusions**

Il ressort de la revue de la littérature, que les relations entre consommation de cannabis et schizophrénie sont nombreuses et probablement bidirectionnelles. La consommation de cannabis pourrait non seulement précipiter la survenue d'une transition psychotique chez des sujets vulnérables à la schizophrénie ou à risque de transition mais aussi influencer la présentation, le devenir et la réponse au traitement des patients atteints de schizophrénie. Pour un individu donné, plusieurs facteurs peuvent simultanément favoriser les conduites addictives. La fréquence en termes de santé publique et le retentissement sur le pronostic fonctionnel justifie de poursuivre les travaux afin de mieux identifier la nature des liens : sensibilité des effets psychotomimétiques induits par la consommation de cannabis, traits de personnalité facilitant le recours aux substances et/ ou le passage d'une simple consommation à une pathologie addictive évoluant pour son propre compte, vulnérabilité neurobiologique particulière des patients atteints de schizophrénie à la consommation de cannabis, vulnérabilité familiale ... Ces facteurs ne s'excluent pas mutuellement. Démêler ces facteurs pourrait permettre une meilleure compréhension des liens entre cannabis et troubles schizophréniques, en particulier de mieux comprendre comment les facteurs environnementaux modifient les facteurs de vulnérabilité génétiques et favorisent les conduites addictives dans cette population. Le mécanisme par lequel la consommation de cannabis favorise les troubles psychotiques reste à explorer, en particulier les effets du THC sur le système dopaminergique [Luzi et al. 2008]. Les anomalies du système endocannabinoïde dans la schizophrénie restent à préciser. Le rôle du cannabidiol et son action potentiellement anxiolytique sont à confirmer.

### III. RESULTATS

Notre travail a consisté en une série d'études destinées à aborder différents aspects des relations entre cannabis et schizophrénie en complément des informations disponibles dans la littérature. Il s'organise autour de 2 axes :

1) Exploration des mécanismes pouvant sous tendre les effets du cannabis dans le déclenchement des psychoses : d'une part, nous avons étudié l'influence du cannabis sur les signes neurologiques mineurs, à la recherche d'un substratum neuronal commun entre schizophrénie et circuits altérés par la consommation de cannabis. D'autre part, nous avons étudié sur un plan clinique la sensibilité aux effets psychotomimétiques du cannabis de certains sujets, évoquant une possible pharmacosensibilité.

2) Exploration de déterminants de l'abus ou dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie :

- Influence de l'impulsivité et de la recherche de sensations
- Influence du contexte socio culturel, en particulier le profil des patients présentant une comorbidité abus/dépendance et schizophrénie dans des pays où les modalités d'accès sont facilités pour des raisons culturelles

Ces études ont été menées au sein de l'Hôpital Sainte-Anne, dans le cadre du Pôle 15<sup>ème</sup> arrondissement-Addictologie-SHU (Chef de Pôle : Pr. Jean-Pierre Olié), comprenant les services des secteurs du 15<sup>ème</sup> arrondissement de Paris, le Service d'Addictologie et le Service Hospitalo-Universitaire, avec le Laboratoire de PhysioPathologie des Maladies Psychiatriques (LPMP, directrice, Pr. Marie-Odile Krebs, UMR894 INSERM Université Paris Descartes,) qui a des liens structuraux avec le Pôle 15<sup>ème</sup> arrondissement-Addictologie-SHU ainsi qu'avec l'un des services travaillant en réseau avec le Pôle et le LPMP, le Service Universitaire de Psychiatrie de Rabat (Chef de Service : Pr. Jallal Toufik). Les cliniciens et les chercheurs de ces structures s'intéressent depuis longtemps aux relations entre consommation de substances psychoactives et troubles psychotiques [voir par exemple Delay et al. 1954; Deniker et al. 1975].

Le recrutement des patients de l'étude sur les signes neurologiques mineurs chez les sujets consommateurs réguliers de cannabis non psychotiques a été réalisé au sein du Service d'Addictologie de l'Hôpital Sainte-Anne (Chef de Service : Dr. Xavier Laqueille), dans

lequel j'exerce les fonctions de Praticien Hospitalier Plein Temps. Le Service d'Addictologie, au sein du Pôle 15<sup>ème</sup> arrondissement-Addictologie-SHU, individualisé en 2005, était auparavant l'Unité Fonctionnelle Moreau de Tours du SHU, Centre de Soins pour Toxicomanes (CSST) créé par les Pr. Pierre Deniker et Henri Lôo en 1974. Le Service d'Addictologie est un service de consultations hospitalières ambulatoires d'addictologie, non sectorisé, qui s'intéresse depuis les origines aux patients à double diagnostic, et en particulier addictions – troubles psychotiques.

Le recrutement des patients des études sur l'impulsivité et la recherche de sensations dans un groupe de patients schizophrènes avec abus/dépendance au cannabis et dans un groupe de patients sans abus de cannabis et sur la sensibilité de certains patients schizophrènes aux effets psychotomimétiques induits par le cannabis a été réalisé au sein du Service Hospitalo-Universitaire (Chef de service : Pr. Jean-Pierre Olié) qui a une longue tradition de recherche en Psychiatrie, en particulier sur la schizophrénie. Ce projet a bénéficié d'un financement par la MILDT, l'Association Pierre Deniker et la Fondation pour la Recherche Médicale.

Le recrutement des patients de l'étude sur l'influence de la disponibilité du cannabis sur la fréquence de la consommation et de la dépendance au Maroc a été réalisé au sein du Service Universitaire de Psychiatrie de Rabat, en particulier avec le Pr. Fatima El Omari qui a travaillé plusieurs années au sein du SHU, notamment au Centre Moreau de Tours et qui garde des liens avec le SHU, l'U894 et le service d'Addictologie, notamment sur des recherches en cours et en matière d'enseignement.

Nous avons utilisé dans les trois premières études la Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS), élaboré par le National Institute of Mental Health, pour évaluer les caractéristiques cliniques des patients. La DIGS est un entretien structuré permettant notamment d'évaluer les principaux troubles psychiatriques, de rapporter l'histoire médicale et psychiatrique sur la vie entière des sujets par ordre chronologique et de distinguer les troubles induits par les substances des troubles primaires en cas de comorbidité. L'utilisation de la DIGS a ainsi permis d'homogénéiser les diagnostics. Dans nos études, les sujets consommant d'autres substances psychotomimétiques proches de ceux induits par le cannabis ont ainsi été exclus, limitant les biais de troubles psychotiques induits par d'autres substances, en particulier les amphétamines, la kétamine et le PCP.

Les analyses ont été réalisées au sein du Laboratoire de PhysioPathologie des Maladies Psychiatriques (Unité U894) et du Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique (CERC) du SHU, en particulier avec Marie-Chantal Bourdel pour la partie statistique. Le LPMP s'intéresse depuis longtemps aux rapports entre la consommation de substances et les troubles psychotiques. Nous avons réalisé une première collaboration avec le Pr. Marie-Odile Krebs de 1996 à 1998 pour un mémoire de capacité interuniversitaire d'alcoologie, tabacologie, toxicomanie sur le thème de l'abus de substances chez les patients atteints de schizophrénie.

## **1<sup>ère</sup> étude : Signes neurologiques mineurs dans une population de patients dépendants au cannabis**

Dans une première étude, nous avons exploré les signes neurologiques mineurs (SNM) chez les sujets consommateurs réguliers de cannabis non psychotiques. Les SNM, comprenant en particulier des troubles de la coordination motrice, des troubles de l'intégration motrice et des troubles sensoriels, ont été particulièrement étudiés chez les patients atteints de schizophrénie et leurs apparentés, mais peuvent se rencontrer dans d'autres pathologies psychiatriques et chez les sujets sains. Les SNM sont des marqueurs phénotypiques dans la schizophrénie transmis au sein des familles, pré-existant aux troubles et présents chez des sujets à haut risque génétique. Ils témoignent d'une atteinte cérébrale discrète.

Dans le contexte des études suggérant que le cannabis puisse favoriser l'émergence de troubles psychotiques et/ou aggraver des troubles psychotiques préexistants, il paraît intéressant d'examiner si les SNM sont présents chez des sujets non psychotiques abuseurs ou dépendants au cannabis (à l'exclusion des autres substances). Ceci n'a jamais été étudié précédemment. Notre hypothèse était que si la consommation de cannabis influence ce marqueur endophénotypique, ceci suggère une convergence des effets du cannabis sur les circuits dysfonctionnels retrouvés dans les états de vulnérabilité à la schizophrénie.

L'objectif de notre étude était de comparer les scores de SNM dans une population de patients dépendants au cannabis (critères DSM-IV), sans pathologie psychiatrique majeure, pour éviter les biais, à ceux d'une population témoin appariée sur l'âge, le sexe et le niveau éducatif.

Quarante-cinq patients dépendants au cannabis, âgés de 16 à 60 ans ayant consulté consécutivement dans le service d'Addictologie de l'hôpital Sainte-Anne (Paris) ont été inclus dans l'étude, après exclusion des patients présentant des troubles psychotiques, des troubles bipolaires de type 1, des retards mentaux et des dépendances à l'alcool, à la cocaïne ou à l'héroïne dans les 5 ans précédant l'étude. Les patients ont été évalués à l'aide du Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) pour évaluer les diagnostics psychiatriques et de l'échelle Standardized Neurological Examination for Neurological Soft Signs (Krebs et al. 2000).

## **Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence**

**Running title: Neurological soft signs in cannabis dependence**

Alain Dervaux<sup>1,2</sup>, M.D.

Marie-Chantal Bourdel<sup>2</sup>

Xavier Laqueille<sup>1</sup>, M.D.

Marie-Odile Krebs<sup>2,3</sup>, M.D., Ph.D.

<sup>1</sup>: Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France, 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.

<sup>2</sup>: INSERM, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre Psychiatrie et Neurosciences, U894, Paris, France.

<sup>3</sup>: Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Paris Descartes, Service Hospitalo Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France.

Corresponding author: Dr. A. Dervaux. Service d'Addictologie. Centre Hospitalier Sainte-Anne. 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.

Tel: + 33 1 45 65 80 66

Fax: + 33 1 45 65 88 32

E-mail: [a.dervaux@ch-sainte-anne.fr](mailto:a.dervaux@ch-sainte-anne.fr)

**Word counts** of the abstract : 243 and text body (without abstract and references): 2736

## Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence

Dervaux A, Bourdel MC, Laqueille X, Krebs MO.

### Abstract

**Objective:** Psychomotor performance has consistently been found to be altered in chronic cannabis users. Neurological soft signs (NSS) reflect neurological dysfunction involving integrative networks, especially those involving the cerebellum, where cannabinoid receptors are particularly concentrated. Our objective was to study, for the first time, NSS in a group of patients with cannabis dependence compared to a group of healthy control subjects, matched for age, gender and level of education. **Methods:** All outpatients seeking treatment for chronic cannabis use in the substance abuse department of Sainte-Anne Hospital in Paris, between June 2007 and May 2009, and meeting the cannabis dependence DSM-IV criteria, were included in the study (n=45). Patients with psychotic disorders, bipolar 1 disorders, current alcohol, opioid or cocaine dependence were excluded. All patients and controls were assessed using the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS), which screens for lifetime DSM-IV diagnoses and the Standardized Neurological Examination of Neurological Soft Signs. **Results:** Neurological soft signs scores were significantly higher in patients with cannabis dependence compared to healthy subjects ( $8.90 \pm 4.85$  vs  $6.71 \pm 2.73$ , respectively, ANOVA  $F=6.97$ ,  $p=0.01$ ). The patients had particular high scores on motor coordination and sensory integration NSS factors. **Conclusions:** Cannabis dependence is associated with more neurological soft signs, and especially motor coordination and sensory integration signs. These results suggest that cannabinoids interact with the brain networks underlying NSS, known to be altered in schizophrenia, and thus these results indirectly support a possible causal link between cannabis use and psychosis.

**Key Words:** cannabis; cerebellum; motor coordination; psychosis; sensory integration; substance abuse

## INTRODUCTION

Cannabis remains the most widely used illicit drug worldwide (Cooper and Haney 2009). In the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC, National Institute on Alcohol Abuse & Alcoholism, NIAAA), the prevalence of 12-month and lifetime DSM-IV cannabis dependence in the general population (n=43 093), was 0.3% and 1.3%, respectively (Stinson *et al.* 2006).

Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), the principal psychoactive component of cannabis, is an exogenous agonist of the central cannabinoid receptors (CB1) distributed throughout the brain, particularly in the cortex, hippocampus, amygdala, basal ganglia, and in the cerebellum, in line with the most prominent behavioral effects of cannabis (Cooper and Haney 2009; Iversen 2003). Brain studies show that the acute administration of THC leads to activation in frontal regions, paralimbic regions and in the cerebellum (Quickfall and Crockford 2006; Sneider *et al.* 2006), while activation is reduced in frontal and cerebellar areas in cannabis-dependent and regular cannabis users during abstinence (Quickfall and Crockford 2006).

Abnormalities in psychomotor performance are a consistent finding in chronic cannabis users (Iversen 2003; Roser *et al.* 2009), although they have been poorly characterized. Neurological soft signs (NSS) are non-localizing subtle neurological abnormalities and include poor motor coordination, sensory perceptual difficulties and difficulties in sequencing of complex motor tasks. The presence and characteristics of NSS have been extensively studied in patients with schizophrenia and are vulnerability markers of psychosis (Bombin *et al.* 2005; Chan *et al.* 2009; Dazzan and Murray 2002; Gourion *et al.* 2004; Picard *et al.* 2008). NSS reflect neurological dysfunction involving integrative networks, in particular those involving the frontal cortex and the cerebellum (Andreasen and Pierson 2008; Dazzan *et al.* 2006; Ho *et al.* 2004; Mouchet-Mages *et al.* 2007; Picard *et al.* 2008; Thomann *et al.* 2009), where cannabinoid receptors are particularly concentrated (Picard *et al.* 2008). To our knowledge, no study has assessed NSS in non-psychotic patients with cannabis dependence until now. The



objective of the present study is to compare neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence to those in a group of healthy control subjects.

## **METHODS**

### **Participants**

Each outpatient seeking treatment for chronic cannabis use in the substance abuse department of Sainte-Anne Hospital in Paris between June 2007 and May 2009 and meeting the cannabis dependence DSM-IV criteria, was consecutively enrolled. Since NSS are vulnerability markers for schizophrenia, we avoided the inclusion of patients with or at risk for psychotic disorders by excluding patients with schizophrenia, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, bipolar 1 disorder and patients with biological relatives suffering from these conditions (Leweke and Koethe 2008). Although a direct effect of antipsychotic medications on NSS has not been demonstrated, patients receiving antipsychotic medications were also excluded. Alcohol dependence is well known to induce cerebellar disorders; thus patients with alcohol dependence within five years before the assessment were excluded (Cavanagh *et al.* 1997; Volkow *et al.* 1988; Wong *et al.* 2003). In addition, patients with opioid dependence or cocaine dependence within five years before the assessment, subjects with mental retardation, subjects who had sustained a closed head injury and those who suffered from significant medical or neurological illness were excluded. Using these criteria, 49 patients were approached, 4 were excluded and 45 patients were included.

Healthy controls (n=45) were recruited among clinical and administrative hospital staff and by announcement in the University. Controls subjects were matched to patients for age, gender and level of education. The healthy control subjects had no current or past axis I disorder, no prior exposure to any psychotropic medication within 6 months of the baseline assessment, no history of neurological disorders or any other chronic medical problems with the potential to influence neurological function, no mental retardation, and no reported history

of schizophrenia or a major mood disorder in any second-degree relatives. The study was conducted in the Hôpital Sainte-Anne in Paris, in agreement with French ethical regulation. After receiving a full explanation of the study, all subjects gave their written consent.

### **Measures**

All patients were assessed by a senior psychiatrist (AD), using the Diagnosis Interview for Genetic Studies for DSM-IV disorders (DIGS 3.0) (Nurnberger et al. 1994), a structured interview which establishes the DSM-IV diagnoses of lifetime and current use, abuse or dependence on cannabis, alcohol, opiates, stimulants, cocaine, or inhalants and the main psychiatric disorder diagnoses, including schizophrenia or schizoaffective disorders, bipolar disorders, mood disorders, anxiety disorders, eating disorders, pathological gambling, and antisocial personality disorder. The DIGS also assesses the main psychiatric disorders encountered in the biological relatives of the subjects included in the study. The age at onset of cannabis use, regular use and dependence were assessed retrospectively, based on the illness history from the DIGS interview, along with all possible sources of available information, including medical files, clinical interviews, and information given by general practitioners, psychiatrists and families. Global functioning was assessed using the Global Assessment of Functioning (GAF) scale (Jones *et al.* 1995).

All subjects were also assessed using the Standardized Neurological Examination for Neurological Soft Signs from Krebs et al. (SNENSS) (2000). The SNENSS includes 23 items for neurological soft signs (rated 0, 1, 2, or 3). Five factors were isolated using an analysis of the main components: 1) factor 1: motor coordination 2) factor 2: motor integrative function 3) factor 3: sensory integration 4) factor 4: involuntary movements or posture and 5) factor 5: quality of lateralization (Krebs et al. 2000). In addition to NSS, the SNENSS includes the assessment of extrapyramidal symptoms (EPS), using the Simpson Angus scale (Simpson *et al.* 1976). Neurological examination was complemented by the Abnormal Involuntary

Movement Scale (AIMS) (Guy *et al.* 1976) and the Barnes Akathisia Scale (Barnes *et al.* 1989).

### **Statistical analysis**

One-way ANOVA was used to compare quantitative variables, in particular neurological soft signs, between the group of patients with cannabis dependence and the group of control subjects, matched for gender, age and educational level. Chi square tests were used for comparisons of qualitative variables.

## **RESULTS**

### **Clinical characteristics of the sample**

Since patients and healthy controls were matched for age, gender and level of education, the two groups did not differ in these respects. The mean age of the patients and healthy control subjects were 27.4 ( $\pm 9.3$ ) and 27.8 ( $\pm 8.5$ ) years, respectively (ANOVA  $F = 0.05$ ,  $p = 0.83$ ). Eighty-two percent of the subjects in both groups were male ( $n = 37$ ), 18% were female ( $n = 8$ ). The mean levels of education were similar (mean years  $\pm$  SD = 12.9  $\pm$  3.3 versus 13.6  $\pm$  3.1, respectively; ANOVA  $F = 1.09$ ,  $p = 0.30$ ).

In the group of patients with cannabis dependence, the mean  $\pm$  SD age of onset of cannabis use, regular use and dependence were 15.8  $\pm$  2.7 years, 19.0  $\pm$  6.8 years, and 20.2  $\pm$  7.3 years, respectively. All the patients smoked cannabis daily at the time of assessment. The mean number of cannabis cigarettes/day smoked was 6.9  $\pm$  4.1. Twenty-seven percent of the patients ( $n = 12$ ) had suffered from alcohol dependence in the past, but not within five years before the assessment. Two patients presented with past opiate dependence and one patient presented with cocaine dependence, but not within five years before the assessment.

The last reported cannabis use was 2.6  $\pm$  4.1 days before the assessment. Most of the patients with cannabis dependence ( $N = 34$ ) were assessed between 6 and 24 hours after the subjects'

last reported cannabis use. Seven patients were assessed between 1 and 4 days after the subjects' last reported cannabis use and only four patients were assessed between 5 and 21 days after the subjects' last reported cannabis use.

Eighty-seven percent (n=39) of the patients with cannabis dependence reported at least one withdrawal symptom in their lifetime: 18% of the patients (n=8) reported one withdrawal symptom and 69% (n=31) reported at least two withdrawal symptoms. The GAF scores of the patients reached  $64.1 \pm 10.1$ . Eight patients were receiving psychotropic medication at the time of assessment (serotonin reuptake inhibitors: n= 3, venlafaxine: n=1, benzodiazepines, n=4). The patients with cannabis dependence and healthy controls had neither dyskinesia nor akathisia (AIMS: mean  $\pm$  SD =  $0.2 \pm 0.5$  and 0.0; respectively and Barnes Akathisia Rating Scale: mean  $\pm$  SD=  $0.04 \pm 0.3$  and 0.0; respectively).

Comparison of NSS scores between patients with cannabis dependence and control subjects

NSS scores were significantly higher in the group of patients with cannabis dependence, compared to the group of healthy subjects ( $8.90 \pm 4.85$  vs  $6.71 \pm 2.73$ , respectively, ANOVA  $F= 6.97$ ,  $p=0.01$ ). Scores on the factor 1 (motor coordination) and factor 3 (sensory integration) were higher in the group of patients with cannabis dependence compared to the group of healthy subjects (table 1). There was no significant differences between the two groups on the factor 2 (motor integrative function) and factor 5 (quality of lateralization) scores. Factor 4 (involuntary movements or posture) scores were higher in the group of healthy controls compared to patients with cannabis dependence.

## DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study that has assessed NSS in non-psychotic patients with cannabis dependence compared to healthy subjects. We found higher NSS total scores in

patients with cannabis dependence. Interestingly, this difference was due to higher scores on the motor coordination and sensory integration factors.

There was no current abuse of other substances, including alcohol, or major psychiatric disorders, such as schizophrenia or bipolar 1 disorder, or antipsychotic medication use in the patients with cannabis dependence included in the present study, in order to rule out patients with NSS due to these conditions. The clinical characteristics of patients with cannabis dependence without severe psychiatric diseases were found to be consistent with those found in previous studies (Budney et al. 2004; Cooper and Haney 2009; Haney 2009; Hasin et al. 2008; Stinson et al. 2006).

Since the study was cross-sectional, it is not possible to distinguish if the higher NSS scores in the group of patients with cannabis dependence were induced by chronic cannabis use or pre-existed before cannabis dependence. Higher NSS scores and cannabis dependence could be also linked to a common characteristic such as early onset of use in adolescence. Puberty, for instance, has been found a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure, in particular on cognition, neuropsychiatric disorders, and dependence (Schneider 2008). Prospective studies would be better suited to improve the characterization of the relationship between NSS and cannabis use.

## **Limitations**

The present study has several limitations. First, most of the patients with cannabis dependence had used cannabis within 24 hours before the assessment, 91% within three days before the assessment. It is unclear whether THC withdrawal may have accounted for the observed findings. However, most heavy cannabis users do not display peak withdrawal symptoms until 2–3 days following the cessation of use (Budney *et al.* 2004). Another limitation of the present study is the retrospective assessment of onset of cannabis use and history of cannabis consumption (Haney 2009). Since it was impossible in the present study to reliably quantify

the dose of cannabis exposure, it was not possible to determine a dose-response effect. Neuropsychological data suggest recovery of cannabis-induced cognitive impairments after 1 month of abstinence (Pope *et al.* 2001), so it would be of interest to extend the investigation beyond 1 month of abstinence from cannabis to determine whether increased NSS scores persist for several weeks or eventually normalize.

Our design also has several strengths. The sample of patients with cannabis dependence was highly selective including patients with pure cannabis dependence and excluding those with alcohol, opiates, or cocaine dependence within five years before the assessment. Structured interviews were used to assess psychiatric and substance abuse diagnoses. The number of patients with cannabis dependence was sufficient to compare NSS with healthy subjects.

### **Putative localization of motor coordination and sensory integration NSS**

Since few studies have investigated the anatomical substrate(s) of NSS in healthy subjects, the neuroanatomical basis of NSS remains poorly understood (Dazzan and Murray 2002). Dazzan *et al.* (2006) found that in healthy subjects higher rates of NSS were associated with a reduction of inferior frontal gyrus, middle and superior temporal gyrus, and anterior cingulate gyrus volume. Additional knowledge of the neural basis of NSS comes from structural brain imaging studies in patients with schizophrenia. In first-episode schizophrenia, high NSS are associated with a reduction in grey matter volume in the cerebral cortex, including the precentral, superior and middle temporal, and lingual gyri, pre-motor area, middle and inferior frontal gyri, in the subcortical structures (putamen, globus pallidus and thalamus) and in the cerebellum (Dazzan *et al.* 2006; Mouchet-Mages *et al.* 2007; Thomann *et al.* 2009). According to Bombin *et al.* (2005), the putative localization of motor coordination NSS in schizophrenia are the frontal lobe and cerebellum, and the parietal lobe for sensory integration. The same authors suggest, furthermore, localizations for individual signs

assessed, such as hand dysrhythmia could be the prefrontal lobe, and graphesthesia and RL confusion may be linked with the parietal lobe.

Because of its crucial role in motor function, control of muscle tone and equilibrium, the cerebellum is likely to be involved in the appearance of NSS. In particular, some neurological soft signs could reflect mild cerebellar dysfunction such as motor dyscoordination (Bottmer *et al.* 2005; Mouchet-Mages *et al.* 2007; Picard *et al.* 2008; Thomann *et al.* 2009). Mouchet *et al.* (2007) found that sensory integration correlated with cerebellar gray matter volume in first episode schizophrenia. Furthermore, Ho *et al.* (2004) found that in medication-naïve first-episode schizophrenic patients, those showing cerebellar neurological signs have a smaller total cerebellar tissue volume than those without.

The cerebellum contains the highest density of cannabinoid receptors (CB1) in the brain, indicating their involvement in the regulation of motor activity. Thus, tasks which examine cerebellar function should be particularly useful indices of the effects of exogenous cannabinoids. Skosnik *et al.* (2008) suggest that cannabis use is associated with functional deficits in the cerebellar circuitry. The results of the present study are consistent with previous human studies showing altered cerebellar activity in chronic cannabis users (Block *et al.* 2000; Chang *et al.* 2006; Edwards *et al.* 2008; Giles *et al.* 2006; O'Leary *et al.* 2003), which could be interpreted as neuroadaptive endocannabinoid downregulation as established in a postmortem study (Villares *et al.* 2007).

### **Cannabis chronic use and implication in vulnerability to psychosis**

Numerous studies and meta-analyses (Henquet *et al.* 2005; Moore *et al.* 2007) consistently show that cannabis use is associated with an increased risk of psychotic disorders, although the biological substrate supporting this association remains unclear (Leweke and Koethe 2008). NSS are hypothesized to be candidate endophenotypes for schizophrenia (Bombin *et al.* 2005; Chan *et al.* 2009; Moore *et al.* 2007). Long-term or heavy cannabis use could

mimic, up to a certain point, the dysfunctions in the frontal cortex, the temporal cortex, the limbic system, and the cerebellum observed in subjects with or vulnerable for schizophrenia. Interestingly, the difference seen in motor coordination has been the most reliably associated with genetic loading in relative of patients with schizophrenia (Gourion *et al.* 2004; Krebs and Mouchet 2007), and the differences seen in sensory integration has been associated with cognitive disorganization (Arango *et al.* 1999; Gourion *et al.* 2003; Krebs *et al.* 2003), and with cerebellar volume reduction (Mouchet-Mages *et al.* 2007).

Based on the close relationship between cannabis use, the endogenous cannabinoid system and motor disturbances found in schizophrenia, it is possible to speculate that administration of cannabinoids may induce changes in the networks underlying psychomotor activity similar to the dysfunctions found in patients with schizophrenia. Further studies comparing NSS in patients with cannabis dependence, patients with schizophrenia with or without cannabis dependence and healthy controls may be helpful. Interestingly, Ruiz-Veguilla *et al.* (2009) found that patients with first episode psychosis with a history of heavy cannabis use ( $n = 51$ ), compared with the rest ( $n = 42$ ), showed a lower probability of high NSS, supporting the hypothesis that potentially different pathways associated with the emergence of first episode psychosis may exist. However, using multivariate associations with NSS, they found that significant predictors of the NES total score were having been a heavy cannabis user.

## CONCLUSIONS

To conclude, even in subjects in whom psychosis and family history of psychosis have been excluded, cannabis dependence is associated with more NSS, in particular motor coordination and sensory integration signs, as compared to controls. These results support, for the first time, the idea that cannabinoids *per se* are able to induce dysfunctions in cerebral networks underlying NSS. Further studies are needed to assess the impact of cannabis dependence on complex motor tasks, in particular driving. Since the prevalence of cannabis abuse or



dependence are high in patients with schizophrenia, these characteristics might be a confounding bias in the studies assessing NSS in schizophrenia and should be taken into account in the future. Since NSS are vulnerability markers for schizophrenia, these results provide a possible mechanism to explain how cannabis could precipitate subjects vulnerable for schizophrenia into this disabling disorder.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

We acknowledge Sara Afsaneh Gray for the editing and revision of this paper.

## References

1. Andreasen NC, Pierson R (2008) The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64:81-8.
2. Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW (1999) Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156:1349–1357.
3. Barnes TRE (1989) A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 154:672-676.
4. Block RI, O'Leary DS, Hichwa RD, Augustinack JC, Ponto LL, Ghoneim MM, Arndt S, Ehrhardt JC, Hurtig RR, Watkins GL, Hall JA, Nathan PE, Andreasen NC (2000) Cerebellar hypoactivity in frequent marijuana users. *Neuroreport* 11:749–753.
5. Bombin I, Arango C, Buchanan RW (2005) Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 31:962-977.
6. Bottner C, Bachmann S, Pantel J, Essig M, Amann M, Schad LR, Magnotta V, Schröder J (2005) Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res* 140:239-250.
7. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R (2004) Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*;161:1967-1977.
8. Cavanagh JB, Holton JL, Nolan CC. (1997) Selective damage to the cerebellar vermis in chronic alcoholism: a contribution from neurotoxicology to an old problem of selective vulnerability. *Neuropathol Appl Neurobiol* 23:355-363.
9. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y (2009) Neurological Soft Signs in Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*. In press.
10. Chang L, Yakupov R, Cloak C, Ernst T (2006) Marijuana use is associated with a reorganized visual-attention network and cerebellar hypoactivation. *Brain* 129:1096-1112.

11. Cooper ZD, Haney M (2008) Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addict Biol* 3:188-95.
12. Dazzan P, Morgan KD, Chitnis X, Suckling J, Morgan C, Fearon P, McGuire PK, Jones PB, Leff J, Murray RM (2006) The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals. *Cereb Cortex* 16:1225-1231.
13. Dazzan P, Morgan KD, Orr KG, Hutchinson G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, Salvo J, McGuire PK, Mallett RM, Jones PB, Leff J, Murray RM (2004) The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first-episode psychoses study. *Brain* 127:143-153.
14. Dazzan P, Murray RM (2002) Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review. *Br J Psychiatry* 181:50-57.
15. Edwards CR, Skosnik P D (2007) Cerebellar-dependent learning as a neurobehavioral index of the cannabinoid system. *Crit Rev Neurobiol* 19:29-57.
16. Giles LL, DelBello MP, Gilbert DL, Stanford KE, Shear PK, Strakowski SM. (2008) Cerebellar ataxia in youths at risk for bipolar disorder. *Bipolar Disord* 10:733-737.
17. Gourion D, Goldberger C, Olie JP, Lôo H, Krebs MO (2004) Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr Res* 67:23-31.
18. Gourion D, Goldberger C, Bourdel MC, Bayle FJ, Millet B, Olie JP, Krebs MO (2003) Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res* 63:181-187.
19. Guy W. (1976) *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Revised* (DHEW publication number ADM 76-338). Rockville, MD, US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs:534–7.

20. Haney M (2009) Self-administration of cocaine, cannabis and heroin in the human laboratory: benefits and pitfalls. *Addict Biol* 14:9-21.
21. Hasin DS, Keyes KM, Alderson D, Wang S, Aharonovich E, Grant BF (2008) Cannabis Withdrawal in the United States: Results From NESARC *J Clin Psychiatry* 69:1354-1363.
22. Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 31:608-612.
23. Ho BC, Mola C, Andreasen NC (2004) Cerebellar dysfunction in neuroleptic naive schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs. *Biol Psychiatry* 55:1146-53.
24. Iversen L (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126:1252-1270.
25. Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G (1995) A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *Br J Psychiatry* 166:654-659.
26. Krebs MO, Mouchet S. (2007) Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge. *Rev Neurol (Paris)* 163: 1157-1168.
27. Krebs MO, Pouget Y, Amado I, et al. (2003) Clinical correlates of neurological soft signs in schizophrenia: A multiple regression analysis. *Schizophrenia Res* 60 S1,83.
28. Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel MC, Dischamps J, Olié JP (2000) Validation and factorial structure of a standardized examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 45:245-260.
29. Leweke FM, Koethe D (2008) Cannabis and psychiatric disorders: it is not only addiction. *Addict Biol* 13:264-75.
30. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370:319-328.

31. Mouchet-Mages S, Canceil O, Willard D, Krebs MO, Cachia A, Martinot JL, Rodrigo S, Oppenheim C, Meder JF (2007) Sensory dysfunction is correlated to cerebellar volume reduction in early schizophrenia. *Schizophr Res* 91:266-9.
32. Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, Simpson SG, Harkavy-Friedman J, Severe JB, Malaspina D, Reich T (1994) Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry* 51:849-859.
33. O'Leary DS, Block RI, Turner BM, Koeppel J, Magnotta VA, Ponto LB, Watkins GL, Hichwa RD, Andreasen NC (2003) Marijuana alters the human cerebellar clock. *Neuroreport* 14: 1145–1151.
34. Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, Olié JP, Krebs MO (2008) The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences. *Schizophr Bull* 34:155-172.
35. Pope HG Jr, Gruber AJ, Hudson JI, Huestis MA, Yurgelun-Todd D (2001) Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry* 58:909-915.
36. Quickfall J, Crockford D (2006) Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 18:18-32.
37. Roser P, Gallinat J, Weinberg G, Juckel G, Gorynia I, Stadelmann AM (2009) Psychomotor performance in relation to acute oral administration of Delta9-tetrahydrocannabinol and standardized cannabis extract in healthy human subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:284-292.
38. Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, Ferrín M, Marín E, Rubio JL, Gutiérrez B, Pintor A, Cervilla J (2009) Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophr Res* 107:158-164.

39. Schneider M (2008) Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol* 13:253-63.
40. Simpson GN, Angus JWS (1970) A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 212 (suppl 44):11-19.
41. Skosnik PD, Edwards CR, O'Donnell BF, Steffen A, Steinmetz JE, Hetrick WP. (2008) Cannabis use disrupts eyeblink conditioning: evidence for cannabinoid modulation of cerebellar-dependent learning. *Neuropsychopharmacology* 33:1432-1440.
42. Sneider JT, Pope HG Jr, Silveri MM, Simpson NS, Gruber SA, Yurgelun-Todd DA (2006) Altered regional blood volume in chronic cannabis smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 14:422-428.
43. Stinson FS, Ruan WJ, Pickering R, Grant BF (2006) Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity. *Psychol Med* 36:1447-1460.
44. Thomann PA, Wüstenberg T, Santos VD, Bachmann S, Essig M, Schröder J (2009) Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 39:371-379.
45. Villares J (2007) Chronic use of marijuana decreases cannabinoid receptor binding and mRNA expression in the human brain. *Neuroscience* 145:323-334.
46. Volkow ND, Mullani N, Gould L, Adler SS, Guynn RW, Overall JE, Dewey S (1988) Effects of acute alcohol intoxication on cerebral blood flow measured with PET. *Psychiatry Res* 24:201-209.
47. Wong DF, Maini A, Rousset OG, Brasic JR (2006) Positron emission tomography--a tool for identifying the effects of alcohol dependence on the brain. *Alcohol Res Health* 27: 161-173.

**Table 1: Standardized neurological assessment in Patients with cannabis dependence (N=45) versus healthy controls (N=45): comparison of factors scores (mean±SD).**

	<b>Patients with cannabis dependence</b>	<b>Healthy control subjects</b>	<b>ANOVA</b>	
	<b>Mean scores ± SD</b>	<b>Mean scores ± SD</b>	<b>F</b>	<b>p</b>
<b>Factor 1: motor coordination</b>	4.08 ±2.57	2.89±1.88	6.29	0.01
<b>Factor 2: motor integrative function</b>	1.04 ±1.18	0.98±0.91	0.09	0.76
<b>Factor 3: sensory integration</b>	2.98 ±1.99	1.63 ±1.20	15.00	0.000
<b>Factor 4: involuntary movements or posture</b>	0.16 ±0.38	0.57 ±0.77	10.39	0.002
<b>Factor 5: quality of lateralization</b>	0.64 ±0.96	0.64 ±1.15	0.00	1.00



Nous avons montré dans cette étude que les scores de SNM étaient significativement plus élevés chez les patients dépendants au cannabis que chez les sujets témoins (respectivement  $8,90 \pm 4,85$  contre  $6,71 \pm 2,73$ , ANOVA  $F=6,97$ ,  $p=0,01$ ), en particulier sur les facteurs de coordination motrice et d'intégration sensorielle.

L'âge moyen des patients inclus était de 27,4 ans ; 82% étaient des hommes. Il s'agissait de patients avec des critères DSM-IV de dépendance avec un début lors de l'adolescence : l'âge moyen du début de la consommation de cannabis, de la consommation régulière et de la dépendance était respectivement de  $15,8 \pm 2,7$  ans,  $19,0 \pm 6,8$  ans et  $20,2 \pm 7,3$  ans. Le nombre moyen de cigarettes de cannabis était de 6,9 par jour. La majorité des patients ( $n=34$ ) avaient consommé du cannabis dans les 24 heures précédant l'évaluation, donc avec des effets du cannabis persistants lors de l'évaluation.

Les bases neurales des SNM sont incomplètement déterminées mais elles impliqueraient des réseaux intégratifs concernant le cervelet, le thalamus, et des régions corticales intégratives. L'augmentation des scores de SNM dans une population de patients dépendants au cannabis, préexistants ou induits par la consommation suggère une convergence entre les réseaux altérés par la consommation de cannabis et les réseaux impliqués dans la schizophrénie, en particulier ceux impliquant le cervelet, impliqué dans la coordination motrice et l'intégration sensorielle (Mouchet-Mages et al. 2007 ).

Les limites principales de cette étude sont qu'il s'agit d'une étude transversale cas-témoins, ne permettant pas d'établir des liens de causalité. L'étude est rétrospective ne permettant pas notamment d'évaluer la consommation de cannabis et d'évaluer un éventuel effet dose-réponse.

## **Cannabis et schizophrénie : influence des traits de personnalité**

Dans une deuxième étude, nous avons étudié les traits de personnalité, impulsivité et recherche de sensations chez des patients atteints de schizophrénie. La littérature, y compris nos études antérieures [Dervaux et al. 2001; 2004] ont montré que, comme en population générale, certaines caractéristiques tempéramentales telles que l'impulsivité et la recherche de sensations étaient associées à l'abus dépendance aux substances chez les patients atteints de schizophrénie. Nous avons voulu confirmer que cette influence est la même sur l'abus/dépendance au cannabis spécifiquement, la plupart des études antérieures portant sur des sujets présentant des troubles comprenant d'autres troubles psychotiques que la schizophrénie et/ou n'ayant pas évalué ces traits spécifiquement pour le cannabis.

Nous avons inclus 45 patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis au cours de la vie (critères DSM-IV) qui ont été comparés à 64 patients sans critères d'abus/dépendance au cannabis. Les patients ont été évalués à l'aide du *Diagnosis Interview for Genetic Studies* (DIGS), de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), de la *Barratt Impulsivity Scale* (BIS) et de la *Zuckerman Seeking Sensation Scale* (SSS).

## **Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing patients with schizophrenia**

**Alain Dervaux, M.D., Céline Goldberger, M.D., Ph.D., David Gourion, M.D., Ph.D., Marie-Chantal Bourdel, M.Sc., Xavier Laqueille, M.D., Henri Lôo, M.D., Ph.D., Jean-Pierre Olié, M.D., Ph.D., Marie-Odile Krebs, M.D., Ph.D.**

1: Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France, 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.

2: INSERM, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre Psychiatrie et Neurosciences, U894, Paris, France.

3: Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Paris Descartes, Service Hospitalo Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France.

Corresponding author: Dr. A. Dervaux. Service d'Addictologie. Centre Hospitalier Sainte-Anne. 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.

Tel: + 33 1 45 65 80 66

Fax: + 33 1 45 65 88 32

E-mail: a.dervaux@ch-sainte-anne.fr

**Word count: 2219**, excluding tables, figures and references

## **Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing patients with schizophrenia**

**Objective:** Some studies have found that high levels of impulsivity and sensation seeking, particularly disinhibition are associated with substance abuse in patients with schizophrenia, as in the general population. However, no study has assessed impulsivity and sensation seeking specifically in schizophrenia patients with cannabis abuse or dependence.

**Method:** We compared impulsivity and sensation seeking in a group of male schizophrenia patients (DSM-IV criteria) with lifetime cannabis abuse or dependence (n=45) and in a group without lifetime cannabis abuse or dependence (n=64). The patients were assessed using the Diagnosis Interview for Genetic Studies (DIGS) for DSM-IV disorders, the Positive and Negative Syndrome Scale, the Barratt Impulsivity Scale (BIS), the Zuckerman Seeking Sensation Scale (SSS), and the Physical Anhedonia Scale (PAS).

**Results:** The mean scores for impulsivity and sensation seeking were higher in the group with lifetime cannabis abuse or dependence than in the group without cannabis abuse or dependence (BIS:  $68.5 \pm 15.7$  vs  $54.2 \pm 12.3$  respectively, ANOVA:  $F=28.45$ ,  $p<0.0001$ ; SSS:  $21.9 \pm 6.6$  vs  $15.9 \pm 6.1$  respectively, ANOVA:  $F=23.02$ ,  $p<0.0001$ ). There was no significant differences between the two groups on PAS score.

**Conclusion:** Increased impulsivity or sensation seeking may be a link between schizophrenia and cannabis abuse or dependence.

**Key Words:** schizophrenia; cannabis; dependence; abuse; impulsivity; sensation seeking; anhedonia

## **Impulsivity and sensation seeking in cannabis abusing patients with schizophrenia**

### **1. Introduction**

The high prevalence of cannabis use disorders (CUD, i.e. cannabis abuse or dependence) among patients with schizophrenia is now well established: in a systematic review of 26 published studies, Green et al. found that the lifetime prevalence of CUD was 23% and cannabis use 42.1% (Green et al. 2005). In the Koskinen et al.' meta-analysis of 28 studies, the median current rate of CUD was 27% (Koskinen et al. 2009). The high comorbidity of CUD and schizophrenia may be related to male gender, younger persons (Cantor-Graae et al., 2001), availability of drugs (Dixon, 1999), increased vulnerability to the effects of tetrahydrocannabinol, which is the main psychotropic compound of cannabis (D'Souza et al., 2009), or neurobiologic factors (Chambers et al., 2001). The high prevalence of substance abuse in patients with schizophrenia has sometimes been interpreted as self-medication for negative symptoms, anhedonia, depression or neuroleptic side effects, but no convincing evidence supports this idea (D'Souza et al., 2009, Mueser et al. 1998).

In non-schizophrenic subjects, high levels of impulsivity (de Wit 2009, Vangsness et al., 2005) and sensation seeking (Crawford et al., 2003, Hampson et al., 2008, Kopstein et al., 2001, Vink et al., 2007) have been found to be associated with cannabis CUD, but this has been little studied in patients with schizophrenia. We previously found that high levels of impulsivity and sensation seeking, particularly regarding the disinhibition dimension, were associated with substance abuse in patients with schizophrenia (Dervaux et al., 2001a, Gut-Fayand et al., 2001). However, this was not specifically studied with regard to the different substances of abuse. Mueser et al. (1990) stressed the need to assess the abuse of specific classes of substances and analyse the data accordingly.

Liraud and Verdoux found that a lifetime history of cannabis misuse was independently associated with higher scores on the 'disinhibition' subscale of the Sensation Seeking Scale

and on the 'non-planning activity' subscale of the Barratt Impulsivity Scale in subjects with psychotic and mood disorders, but their study included a limited number of patients with schizophrenia (n=24) and other non-affective psychotic disorders, delusional disorder, psychotic disorders (n=21), and included few schizophrenia patients who engaged in cannabis abuse (n=12); they were not analysed separately.

To our knowledge, no study has assessed impulsivity and sensation seeking specifically in patients with schizophrenia and CUD. Our objective was to compare impulsivity, sensation seeking and anhedonia in a sample of schizophrenia patients with and without lifetime cannabis abuse or dependence. Since gender could be a confounding factor, the sample of patients included only male patients to homogenize the analysis (Carton et al. 1990).

## **2. Methods**

The sample was prospectively recruited from the patients with schizophrenia or schizoaffective disorder admitted at the University Department of Psychiatry at Sainte-Anne Hospital, Paris, France. Inclusion criteria for participation in the study were age 18 years or older and willingness to provide consent to participate in the study. Exclusion criteria were cocaine use, amphetamine use, ecstasy use, and/or LSD use, to limit the bias.

All subjects were assessed by senior psychiatrists using the Diagnosis Interview for Genetic Studies for DSM-IV disorders, a structured interview (DIGS-3.0, French version) (Nurnberger et al., 1994). The DIGS, which was developed as a collaborative effort of investigators from sites in the National Institute of Mental Health (NIMH) Genetics Initiative, establishes the lifetime diagnoses of schizophrenia or schizoaffective disorder, and of current use, abuse or dependence on cannabis, alcohol, opiates, stimulants, cocaine or inhalants, and/or associated mood and anxiety disorders. There is a specific section on 'comorbidity' designed to disentangle disorders induced by substance abuse from psychotic or mood disorders associated with substance use or misuse. The DIGS has a polydiagnostic capacity,

provides a detailed assessment of the course of the illness, a chronology of psychotic and mood syndromes, and comorbidity, an additional phenomenological assessment of symptoms, and algorithmic scoring (Nurnberger et al., 1994). Current psychotic symptomatology was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987). Impulsivity was assessed using the Barratt Impulsivity Scale (BIS 10, Patton 1990), a 34-item self-report (scores from 0 to 136). The BIS includes three component subscales found in the French translation (Baylé et al., 2000): 1) Motor impulsivity 2) Cognitive impulsivity 3) Non-planning. Sensation seeking was assessed using the Sensation Seeking Scale form V by Zuckerman (SSS, Zuckerman 1978), a 40-item self-report (scores from 0 to 40). The SSS includes four components found in the French translation (Carton et al. 1990): 1) Disinhibition 2) Thrill and adventure seeking 3) Experience seeking 4) Boredom susceptibility. Anhedonia was assessed using the Chapman Physical Anhedonia Scale (PAS, Chapman et Chapman, 1976), a 61-item self-report (scores from 0 to 61). The data obtained during the interview were supplemented by information from relatives, clinicians and medical records. Patients were evaluated shortly before they were discharged, when their condition had stabilized. The study was approved by the local Ethical committee and all subjects provided their informed consent.

Impulsivity, sensation seeking and anhedonia were compared in a group of schizophrenia patients with lifetime cannabis abuse or dependence, and in a group without lifetime CUD. The quantitative variables were studied using analyses of variance (ANOVA). All the tests were two-tailed, with alpha-risk set at 0.05.

### **3. Results**

One hundred and five unrelated male patients with schizophrenia (n=106) or schizoaffective disorder (n=3) according to DSM-IV criteria were included in the study (mean age  $\pm$  SD =  $30.5 \pm 7.8$  years). The subjects were divided into a group of patients with lifetime CUD

(n=45) and a group of patients without lifetime CUD (n=64). There were no significant differences between the two groups on age, level of education, age at first psychotic episode, PANSS total mean scores (table 1), cognitive subscale of the BIS mean score, or Physical Anhedonia Scale mean score (table 2). The mean total scores for BIS and SSS were higher in the group with CUD compared to the group with cannabis use without CUD (table 2). All scores on the subscales of SSS and the scores on the motor and non-planning subscales of the BIS were higher in the group with CUD than in the group without CUD (table 2).

The SSS disinhibition subscale includes five items related to drug or alcohol use, and five items assessing a hedonistic way of life including questions relating to new experiences, sexual experiences, unusual dressing, dating someone attractive, watching erotic scenes at the cinema. When we excluded the items related to drug or alcohol use, and performed the analyses again, the SSS total score and disinhibition subscale scores remained significant (SSS total score in patients with CUD: 19.1 (SD=6.2) vs patients without CUD: 14.4 (SD=5.3), ANCOVA:  $F = 17.13$ ,  $df = 1,107$ ,  $p < 0.0001$ ; disinhibition subscale patients with CUD: 3.2 (SD=1.4) vs patients without CUD: 2.4 (SD=1.3), ANCOVA:  $F = 22.58$ ,  $df = 1,107$ ,  $p < 0.0001$ ).

#### **4. Discussion**

Our results indicate that in a group of patients with schizophrenia, mean scores on the Barratt Impulsivity Scale and Sensation Seeking Scale are higher in patients with lifetime cannabis CUD (abuse or dependence) than in patients without CUD. These differences could not be accounted for by a confounding effect of age, gender or other differences in clinical characteristics of the subsample: the sample included male patients only and there were no differences between the two groups in sociodemographic variables or PANSS scores. The findings also remained significant after exclusion of SSS items related to drug or alcohol use.



The results of the present study are consistent with those of our previous studies assessing impulsivity and sensation seeking in two independent samples of schizophrenia patients with substance abuse disorders, including alcohol, cannabis, opiates and cocaine use disorders (Dervaux et al., 2001a, Gut et al., 2001) and with previous studies in alcohol or drug abusing patients with severe mental illness, including affective disorders (Bizzarri et al., 2009, Liraud and Verdoux, 2000). However, the previous studies did not examine cannabis abuse or dependence specifically in patients with schizophrenia.

Our results are also consistent with studies which found higher impulsivity and sensation seeking scores in non-schizophrenic patients with cannabis use or abuse (de Wit 2009, Kopstein et al., 2001, Vangsness et al., 2005, Vink et al., 2007) or other alcohol or drug use disorders (Kosten et al., 1994, Luthar et al., 1992, Pedersen 1991, Scourfield et al., 1996), compared to subjects without substance use disorders.

Since the present study was cross-sectional, it is not possible to determine the causal relationship between impulsivity or sensation seeking and CUD. The developmental studies referred to earlier suggest that impulsive tendencies lead to drug use (deWit 2009). Similarly, in a longitudinal study, Hampson et al., (2008) found that in 4th and 5th grade elementary school children followed up until they were in the 11th and 12th grades in high school, sensation-seeking predicted marijuana use. Moreover, in our previous study in schizophrenia patients, we found higher BIS scores in the ‘past substance abuse or dependence’ sub-group, suggesting that impulsivity is not induced by alcohol or drugs. Nevertheless, we cannot exclude impulsivity or sensation seeking reflecting the behavioral consequences of cannabis use or a drug using lifestyle. Finally, higher impulsivity and sensation seeking could be linked to a third factor. For instance, childhood physical or sexual abuse could influence both impulsivity and cannabis abuse in patients with schizophrenia. A prospective longitudinal

follow-up of a cohort of young subjects, studying the occurrence of impulsivity, sensation seeking, substance abuse, and/or schizophrenia, would be more reliable but hardly feasible.

As suggested by Liraud and Verdoux (2000), impulsivity or sensation seeking may favor substance use disorders in a non-specific way. We found in a further analysis of our previous study (Dervaux et al. 2001) that scores on the BIS and the Disinhibition subscale of the SSS were higher in a group of schizophrenia patients with alcohol abuse or dependence compared to a group without a history of substance use disorders (Dervaux et al. 2001b). These personality dimensions are linked to substance abuse in several psychiatric disorders (Moeller et al. 2001). For instance, BIS scores were also found to be increased in patients with bipolar disorder and substance abuse (Swann et al. 2004).

In line with previous studies, the absence of any link between physical anhedonia scores and cannabis use or CUD does not support the self-medication hypothesis of cannabis abuse in schizophrenia (D'Souza et al., 2009, Dervaux et al. 2001a, Mueser et al. 1998).

There are some limitations to our study. First, the patients included are not necessarily representative of all patients with schizophrenia, although the exhaustive recruitment limits the selection bias. Secondly, as in any retrospective study, the prevalence of lifetime cannabis abuse may have been under-estimated. Denial or under-estimation of substance abuse is common in patients with schizophrenia. However, half of the patients were or had been hospitalized in our department and tested systematically using urinary dosage. For these patients, we could verify the consistency of the test results with the patient's declaration and use this information in the case report form to document substance history. Moreover, certain authors have stressed that structured interviews are more sensitive for the diagnosis of lifetime substance abuse in patients with schizophrenia than urinary toxicology tests (Albanese et al., 1994). In addition, Hides et al. (2006) found that self-reports of cannabis use showed good reliability with drug screens in a subsample of a cohort of patients with recent-onset psychosis

(Cohen's kappa=0.90). Finally, the limited size of this sub-group does not permit a definitive conclusion to be reached.

## **5. Conclusions**

Increased impulsivity or sensation seeking may be a link between schizophrenia and cannabis abuse or dependence. However, the role of impulsivity or sensation seeking may not be specific to CUD. The results of the present study do not exclude the validity of those which found that cannabis use is associated with an increased risk of schizophrenia (Henquet et al., 2005, Moore et al., 2007). Further studies will be needed to fully understand the relationship, particularly the addition of risk factors, between cannabis abuse or dependence and schizophrenia.

## References

- Albanese, M.J., Bartel, R.L., Bruno, R.F., Morgenbesser, M.W., Schatzberg, A.F., 1994. Comparison of measures used to determine substance abuse in an inpatient psychiatric population. *Am. J. Psychiatry* 151, 1077-1078.
- Baylé, F.J., Bourdel, M.C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J.M., Adés, J., Lôo, H., 2000. Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10). *Can. J. Psychiatry*. 45, 156-165.
- Bizzarri, J.V., Rucci, P., Sbrana, A., Miniati, M., Raimondi, F., Ravani, L., Massei, G.J., Milani, F., Milianti, M., Massei, G., Gonnelli, C., Cassano, G.B., 2009. Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors. *Psychiatry Res.* 165, 88-95.
- Cantor-Graae E., Nordström L.G., McNeil T.F., 2001. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr. Res.* 48, 69-82.
- Carton, S., Lacour, C., Jouvent, R., Widlöcher, D., 1990. Le concept de recherche de sensations : traduction et validation de l'échelle de Zuckerman. *Psychiatr. & Psychobiol.* 5, 39-44.
- Chapman, L.J., Chapman J.P., Raulin M.L., 1976. Scales for physical and social anhedonia. *J. Abnormal. Psychol.* 4, 374-382.
- Chambers, R.A., Krystal, J.H., Self, D.W., 2001. A neurological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 50, 71-83.
- Crawford, A.M., Pentz, M.A., Chou, C.P., Li, C. Dwyer, J.H., 2003. Parallel developmental trajectories of sensation seeking and regular substance use in adolescents. *Psychol. Addict. Behav.* 17, 179-192.

- de Wit, H., 2009. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict. Biol.* 14, 22-31.
- Dervaux, A., Baylé, F.J., Laqueille, X., Bourdel, M.C., Le Borgne, M.H., Olié, J.P., Krebs, M.O., 2001. Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking or anhedonia ? *Am. J. Psychiatry.* 158, 492-494.
- Dervaux, A., Baylé, F.J., Laqueille, X., Bourdel, M.C., Le Borgne, M.H., Olié, J.P., Krebs, M.O., 2001. Alcohol abuse and dependence in schizophrenia: the role of impulsivity and sensation seeking. *Alcohol. Alcohol.* 36, S486.
- Dixon, L., 1999. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophr. Res.* 35, S93-S100.
- D'Souza, D.C., Sewell, R.A., Ranganathan, M., 2009. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.*; 259, 413-431.
- Green, B., Young, R., Kavanagh, D., 2005. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br. J. Psychiatry.* 187, 306-313.
- Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olié J.P., Lôo H., Poirier M.F., Krebs M.O., 2001. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res.* 102, 65-72.
- Hampson, S.E., Andrews, J.A., Barckley, M., 2008. Childhood predictors of adolescent marijuana use: early sensation-seeking, deviant peer affiliation, and social images. *Addict. Behav.* 33, 1140-1147.
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., van Os, J., 2005. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr. Bull.* 31, 608-612.
- Hides, L, Dawe, S, Kavanagh, DJ, Young, RM., 2006. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br. J. Psychiatry* 189, 137-143.

- Kopstein, A.N., Crum, R.M., Celentano, D.D., Martin, S.S., 2001. Sensation seeking needs among 8th and 11th graders: characteristics associated with cigarette and marijuana use. *Drug. Alcohol. Depend.* 62, 195-203.
- Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., Miettunen, J. Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr. Bull.* 2009 Apr 22.
- Kosten T.A., Ball S.A., Rounsaville B.J. 1994. A sibling study of sensation seeking and opiate addiction. *J. Nerv. Ment. Dis.* 182, 284-289.
- Liraud, F., Verdoux, H., 2000. Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? *Psychiatry Res.* 93, 63-72.
- Luthar S.S., Anton, S.F., Merikangas, K.R., Rounsaville, B.J., 1992. Vulnerability to drug abuse among opioid addicts' siblings: individual, familial, and peer influences. *Compr. Psych.* 33, 190-196.
- Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., Swann, A.C., 2001. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am. J. Psychiatry* 158, 1783-1793.
- Moore, T.H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., 2007. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370, 319-328.
- Mueser, K.T., Drake, RE, Wallach, MA., 1998. Dual diagnosis: a review of etiological theories. *Addict. Behav.* 23, 717-734.
- Mueser, K.T., Yarnold, P.R., Levinson, D.F., Singh, H., Bellack, A.S., Kee, K., Morrison, R.L., Yadam K.G., 1990. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr. Bull.* 16, 31-56.
- Nurnberger, J.I. Jr, Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T., 1994. Diagnostic

interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. Arch. Gen. Psychiatry 51, 849-859.

- Patton J.H., Stanford M.S., Barratt E.S., 1995. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. J. Clin. Psychology. 51, 768-774.
- Pedersen, W., 1991. Mental health, sensation seeking and drug use patterns: a longitudinal study. Br. J. Addiction; 86, 195-204.
- Scourfield, J., Stevens, D.E., Merikangas, R., 1996. Substance abuse, comorbidity, and sensation seeking: gender differences. Compr. Psych. 37, 384-392.
- Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Moeller, F.G., 2004. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. Bipolar Disord. 6, 204-212.
- Vangsness, L., Bry, B.H., LaBouvie, E.W., 2005. Impulsivity, negative expectancies, and marijuana use: a test of the acquired preparedness model. Addict. Behav. 30, 1071-1076.
- Vink, J.M., Nawijn, L., Boomsma, D.I., Willemsen, G., 2007. Personality differences in monozygotic twins discordant for cannabis use. Addiction 102, 1942-1946.
- Zuckerman, M. Sensation seeking. In: Hare RD, Schalling D (eds). Psychopathic behavior. Approaches to research. Wiley 1978, pp. 165-185.

**Table 1: Sociodemographic characteristics of schizophrenia patients with or without lifetime cannabis abuse or dependence (DSM-IV).**

	<b>Patients with cannabis abuse or dependence (n=45)</b>	<b>Patients without cannabis abuse or dependence (n=64)</b>	<b>ANOVA</b>	
			<b>F (1,107)</b>	<b>p</b>
<b>Age</b> (years mean± SD)	29.4 (7.5)	31.3 (8.0)	1.52	0.22
<b>School achievement</b> (Years of study± SD)	11.5 (2.3)	12.5 (3.6)	2.72	0.10
<b>Age at the first psychotic episode</b> (years mean± SD)	20.8 (5.2)	22.1 (5.2)	1.64	0.20
<b>PANSS Total score</b> , mean (SD)	81.4 (19.6)	80.0 (20.8)	0.13	0.72
<b>PANSS Positive subscore</b> , mean (SD)	16.9 (5.1)	16.5 (5.4)	0.13	0.72
<b>PANSS Negative subscore</b> , mean (SD)	23.4 (5.7)	24.0 (8.2)	0.18	0.67
<b>PANSS General subscore</b> , mean (SD)	41.1 (11.6)	39.5 (9.9)	0.62	0.43



**Table 2: Impulsivity and sensation seeking score ratings in schizophrenia patients with or without lifetime cannabis abuse or dependence (DSM-IV).**

	<b>Patients with cannabis abuse/ dependence (n=45)</b>	<b>Patients without cannabis abuse or dependence (n=64)</b>	<b>ANOVA</b>	
			<b>F (1,107)</b>	<b>p</b>
<b>Barratt Impulsivity Scale Total score</b> (mean± SD)	68.5 (15.7)	54.2 (12.3)	28.45	<0.0001
<b>BIS: Motor subscale</b> (mean± SD)	21.3 (8.8)	15.3 (6.5)	16.23	<0.0001
<b>BIS: Cognitive subscale</b> (mean± SD)	23.5 (5.5)	21.3 (6.3)	3.53	0.06
<b>BIS: Non planning subscale</b> (mean± SD)	23.6 (6.3)	17.6 (5.6)	26.27	<0.0001
<b>Zuckerman Sensation Seeking Scale Total score</b> (mean± SD)	21.9 (6.6)	15.9 (6.1)	23.02	<0.0001
<b>SSS disinhibition subscale</b> (mean± SD)	6.0 (2.1)	3.9 (2.3)	22.58	<0.0001
<b>SSS thrill and adventure subscale</b> (mean± SD)	6.5 (2.6)	5.3 (2.8)	4.76	0.03
<b>SSS experience seeking subscale</b> (mean± SD)	5.7 (2.2)	4.5 (2.2)	7.22	0.008
<b>SSS boredom susceptibility subscale</b> (mean± SD)	3.8 (2.1)	2.2 (1.5)	18.50	<0.0001
<b>Chapman physical anhedonia scores</b> (mean± SD)	20.8 (10.2)	19.9 (9.7)	1.60	0.21

Nous avons montré dans cette étude que les patients atteints de schizophrénie avec abus/dépendance au cannabis avaient des scores moyens d'impulsivité et de recherche de sensation significativement plus élevés par rapport aux sans critères d'abus/dépendance (scores d'impulsivité, respectivement :  $68,5 \pm 15,7$  vs  $54,2 \pm 12,3$ , ANOVA :  $F=28,45$ ,  $p<0,0001$  ; scores de recherche de sensations, respectivement :  $21,9 \pm 6,6$  vs  $15,9 \pm 6,1$ , ANOVA :  $F=23,02$ ,  $p<0,0001$ ). Les différences portaient sur les facteurs d'impulsivité motrice et non-planning de la BIS et sur tous les facteurs de la SSS. Comme en population générale, des traits de personnalité tels que l'impulsivité et la recherche de sensations ont donc un rôle favorisant l'usage et l'abus/dépendance au cannabis chez les patients atteints de schizophrénie.

## Sensibilité au cannabis chez les patients schizophrènes

Dans une troisième étude, nous avons étudié les caractéristiques cliniques de patients atteints de schizophrénie sensibles aux effets psychotomimétiques induits par le cannabis. La schizophrénie n'est pas un trouble homogène et les effets psychotomimétiques du cannabis peuvent être très variables d'un individu à l'autre. La constatation clinique d'effets psychotomimétiques plus importants chez certains patients atteints de schizophrénie a conduit à l'interrogation sur l'existence potentielle d'un sous groupe de patients sensibles. Comme aucune étude n'a, à notre connaissance, évalué ces aspects, nous avons essayé de caractériser ce sous-groupe, en particulier concernant l'âge de début des troubles psychotiques, l'âge de début de la consommation de cannabis, la symptomatologie psychotique, le fonctionnement global et la réponse au traitement antipsychotique.

Dans une population de patients atteints de schizophrénie de sexe masculin, les patients ayant consommé du cannabis au moins 4 fois dans leur vie ont été comparés à ceux qui en avaient consommé moins de 4 fois. Parmi les sujets consommateurs de cannabis, les patients sensibles à la consommation de cannabis ont été caractérisés par le fait de présenter un premier épisode psychotique dans les 30 jours suivant le début de la consommation, ou après l'augmentation marquée de la consommation ou de présenter une réapparition symptômes psychotiques marqués à chaque nouvelle consommation. Les patients ont été évalués à l'aide de la *Diagnostic Interview for Genetic Studies* (DIGS 3.0) qui permet d'établir les diagnostics psychiatriques, en particulier l'abus/dépendance aux substances, les troubles dépressifs, les troubles bipolaires, les troubles psychotiques, les troubles anxieux, les troubles du comportement alimentaires et les troubles de personnalité psychopathiques.

**Variable individual sensitivity to cannabis among patients with schizophrenia**

Regular research article

**Céline Goldberger<sup>1</sup>, M.D., Ph.D., Alain Dervaux<sup>1, 3</sup>, M.D., David Gourion<sup>1</sup>, M.D., Ph.D., Marie-Chantal Bourdel<sup>1</sup>, Henri Lôo<sup>1, 2</sup> M.D., Ph.D., Xavier Laqueille<sup>1</sup>, M.D., Marie-Odile Krebs<sup>1,2</sup>, M.D., Ph.D.**

<sup>1</sup>: INSERM , Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques , Centre de Psychiatrie et Neurosciences, U894, Université Paris Descartes , Paris , France.

<sup>2</sup>: Service Hospitalo-Universitaire , Faculté de médecine Paris Descartes ; Hôpital Sainte-Anne , Paris , France.

<sup>3</sup>: Service d'Addictologie, Hôpital Sainte-Anne , Université Paris Descartes , Paris , France.

Dr. Goldberger and Dr. Dervaux contributed equally to this work.

**Corresponding author:** Pr MO Krebs, Service Hospitalo-Universitaire, Hôpital Sainte-Anne, 7 rue Cabanis 75014 Paris, France.

Tel + 33 1 45 65 86 46

Fax + 33 1 45 65 81 60

Email : [marie-odile.krebs@inserm.fr](mailto:marie-odile.krebs@inserm.fr) (mo.krebs@ch-sainte-anne.fr)

**Word Count of the abstract:** 203

**Word Count of the body of the manuscript:** 4630

**Number of references:** 53

**Number of tables: 2**

## **Variable individual sensitivity to cannabis among patients with schizophrenia**

### **Summary**

There is now compelling evidence that cannabis consumption might precipitate psychosis onset. The objective of the present study was to assess the role of individual sensitivity to the psychotogenic effect of cannabis among male patients with schizophrenia. The lifetime diagnosis, disease and substance use history were determined using a standardized interview in 198 patients with schizophrenia. Among the patients with lifetime cannabis use (n=126), 46 were characterized as Cannabis-Sensitive (CS) patients based on time concordance of psychosis onset with cannabis use or marked aggravation of psychotic symptoms each time the subject uses cannabis. The age at onset of psychosis was not different in patients with lifetime cannabis use compared to non users. By contrast, the first psychotic episode occurred 2.6 years earlier in CS compared to Non Cannabis-Sensitive (NCS) patients ( $p=0.005$ ). In addition, a specific excess of familial history of psychotic disorder was found in CS patients, but not of any other psychiatric disorder, as well as an earlier age at exposure to cannabis ( $16.8\pm 2.4$ ;  $p=0.05$ ). Sensitivity to psychotogenic effects of cannabis in schizophrenia patients could be related to both genetic vulnerability to schizophrenia and influence of cannabis on brain maturation and could modulate the influence of cannabis on the onset of schizophrenia.

**Declaration of interest:** none

**Key Words:** schizophrenia, cannabis, gene-environment interaction, vulnerability, brain maturation

## **Introduction**

Several prospective studies in the community (Arseneault et al., 2002; Henquet et al., 2005a ; Van Os et al., 2002 ; Zammit et al., 2002) and two meta-analyses (Arseneault et al., 2004 ; Moore et al., 2007) consistently showed that cannabis use is associated with an increased risk of psychotic disorders. These studies also suggested that the association between cannabis and psychosis is more marked in subjects with an established vulnerability to psychosis (Arseneault et al., 2004 ; Henquet et al., 2005b ; Van Os et al., 2002). The predisposition for psychosis could interact synergistically with cannabis use and the combined effect of these two factors on the emergence of psychotic symptoms could be greater than the sum of their individual effects (Cougnard et al., 2007 ; Van Os et al., 2002). Other clinical studies support the idea that cannabis use influences the course of schizophrenia. In particular, the ABC study showed that the onset of cannabis consumption was concomitant with prodromes of schizophrenia (Bühler et al., 2002). In addition, the onset of schizophrenia was found to be earlier in male patients with schizophrenia using cannabis compared to non-user patients by some authors (Barnes et al., 2006 ; Veen et al., 2004), albeit not all (Krebs et al., 2005). These discrepancies could be due to differences in the clinical samples, to the confounding effect of other concomitant psychotomimetic drugs use, or to individual sensitivity to the psychotomimetic effects of cannabis in the patients (Krebs et al., 2005).

In the general population, only a minority of subjects exposed to cannabis experience psychotic symptoms (D'Souza et al., 2005 ; Johns, 2001 ; Verdoux et al., 2002). This supports the idea of individual differences in sensitivity to the psychotomimetic effects of cannabis use. As stressed by D'Souza et al., (2009), what makes some individuals more vulnerable than others to the psychotomimetic effects of cannabinoids is not clear. Previous studies have proposed hypotheses regarding factors modulating the risk of psychosis when exposed to cannabis. McGuire et al., (1995) reported an excess of familial history of psychosis in patients with substance induced psychosis, suggesting that psychoactive substance use had revealed a

transmitted propensity to psychosis. Arendt et al. (2008) suggested that cannabis use causes psychotic symptoms mainly in those who are predisposed to psychosis. Along the same line, there is some evidence that subjects vulnerable to psychosis (e.g. those at high genetic risk or those with schizotypic personality) are more sensitive to cannabis-induced psychotic symptoms (Henquet et al., 2005b, Miller et al., 2001). On the other hand, previous longitudinal studies have suggested that the influence of cannabis on the risk of psychosis could be associated with earlier age of exposure to cannabis (Arseneault et al., 2002).

To our knowledge, no study has specifically investigated the sensitivity to psychotomimetic effects of cannabis in patients with schizophrenia. There is much evidence that schizophrenia is not a homogeneous illness. We hypothesized that the increased risk of schizophrenia when exposed to cannabis could be higher in a specific subgroup of patients and we explored whether this individual sensitivity to the psychotogenic effects of cannabis in patients with schizophrenia was associated with specific clinical characteristics regarding the age at onset, psychotic symptom profile, global functioning and response to treatment. In addition, in line with McGuire et al., (1995), we further examined whether higher sensitivity was associated with higher familial history of psychosis and/or with earlier age at first cannabis exposure. Because gender differences in the age at onset of schizophrenia or psychotic symptomatology are consistently found in schizophrenia (Barnes et al., 2006, DeLisi, 1992, Leung and Chue, 2000), as in the Veen et al. (2004) study, only male patients were selected in the present study to homogenize the study sample. In particular, male gender was found to be a predictor of an earlier age at onset of prodromes of schizophrenia.

## **Method**

### ***Participants***

One hundred and ninety-eight unrelated male Caucasian patients with schizophrenia (n=190) or schizoaffective disorder (n=8) according to DSM-IV criteria were included in the study

(mean age  $\pm$  SD = 29.7  $\pm$  8.3 years). The sample was prospectively recruited from the patients admitted at the University Department of Psychiatry at Sainte-Anne Hospital, Paris, France. Eight patients refused to participate in the study, two patients with a diagnosis of cannabis-induced psychosis, based on the diagnostic interview and two patients with insufficient information, were excluded of the study. In addition, 4 patients that used other psychotomimetic drugs in their lifetime, in particular cocaine, amphetamines, ecstasy, and/or LSD, were excluded of the study to limit the bias.

The local ethics committee approved the study procedures. All the subjects gave their written informed consent after receiving a full description of the study. The patients were assessed just before their discharge of hospitalization, after improvement of the acute symptoms of schizophrenia. Most of them were or had been inpatients in our clinical departments with prospectively documented clinical report files.

## **Measures**

### *- Clinical assessment*

All subjects were assessed by senior psychiatrists (CG, DG or MOK), using the Diagnosis Interview for Genetic Studies for DSM-IV disorders, a structured interview (DIGS-3.0, French version) (Nurnberger et al., 1994). The DIGS, which was developed and piloted as a collaborative effort of investigators from sites in the National Institute of Mental Health (NIMH) Genetics Initiative, establishes the lifetime diagnoses of schizophrenia or schizoaffective disorder, and of current use, abuse or dependence on cannabis, alcohol, opiates, stimulants, cocaine, or inhalants, and/or associated mood and anxiety disorders. A specific section on “comorbidity” held to disentangle substance induced disorders from psychotic or mood disorders associated with substance use or misuse. The DIGS is characterized with a polydiagnostic capacity, a detailed assessment of the course of the illness, a chronology of psychotic and mood syndromes, and comorbidity, an additional phenomenologic assessment of symptoms, and algorithmic scoring. The DIGS is designed for



utilization by interviewers trained in psychiatry who can take into account their clinical judgment and who summarize information in narrative form as well as in ratings (Nurnberger et al., 1994). The current psychotic symptomatology was assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (Kay et al., 1987), and the Clinical Global Impression (CGI) scale (Guy, 1976). The global functioning was assessed using the Global Assessment of Functioning (GAF) scale (Jones et al., 1995). The overall response to antipsychotic treatment was determined using a six-level scale (May et al., 1990, Vanelle 1997), and then dichotomized into treatment-responding patients and treatment-non-responding patients. The treatment-responding patients include 1) excellent responders (i.e. total remission within 1 week), 2) very good responders (i.e. good response within 1 month when antipsychotic medication is given in standard dosages with clinical remission: patients can return to the same social situation as before the illness with little, if any, residual scarring), 3) good responders (i.e. major reduction of symptoms within 1 month but definite signs of residual schizophrenic disorder with social remission: patients can return to their earlier social situation but show some reduced ability to study or to work), 4) fair responders (i.e. slow and incomplete recovery; structured rehabilitation program needed in addition to antipsychotic medication, because of a long or fairly long hospital stay. No clinical remission and only partial social remission: patients can leave the hospital but continued support and rehabilitation are needed).

The treatment-non-responding patients include 1) poor responders (i.e. insufficient remission of psychotic symptoms or disturbed behavior to permit their entry into ordinary group rehabilitation programs, despite standard-dose antipsychotic medication for  $\geq 6$  months and standard rehabilitation and non-drug programs at a defined support level or withdrawal from treatment because of toxicity or other unwanted effects; no social or clinical remission: patients will remain for a long period in hospital or in some alternative form of caring milieu, such as a hostel or family care, 2) severe treatment resistance (i.e. failure to respond to any

useful extent after 6 months of hospital treatment including antipsychotic drugs given with measured and presumably adequate plasma levels and accompanied by an intensive level of psychosocial intervention ; Patients remain in hospital or equivalent care.

Familial history of psychiatric disorders in first and second degree relatives was assessed using either a direct interview of the parents and/or siblings with the DIGS and/or a structured interview derived from the Family Interview for Genetic Studies (FIGS, NIMH), gathering diagnostic information on families in genetic and family studies on mental disorders, when the relatives were not accessible. We systematically screened for lifetime substance use disorders, mood and anxiety disorders, suicidal attempts, psychotic and bipolar disorders in first and second degree relatives.

The age at onset of schizophrenia was assessed retrospectively, based on the illness history from the DIGS, along with all possible sources of available information, including medical files, clinical interviews, and information given by general practitioners, psychiatrists and families. Two variables were considered to determine the age at onset of schizophrenia: 1) the age at the onset of the first prodromes, including social and/or occupational dysfunctions as defined in DSM-IV, such as school difficulties or failure to achieve the expected level of functioning, and 2) the age at onset of the first psychotic episode (i.e. age when DSM-IV criteria A was first fulfilled). A consensus was reached by the senior psychiatrists after each of them examined the files for which they were blind to the status of cannabis use.

- *Assessment of cannabis exposure and sensitivity*

All possible information from the research case report form that included a specific questionnaire on cannabis use, the DIGS, the clinical file (including information from the practitioner, the family, and for half of the cases, urinary screening for cannabis) was carefully reviewed. Two independent raters extracted the available information regarding the lifetime cannabis use and the phenomenology of cannabis consumption with regard to the

onset of psychotic symptoms, worsening of psychotic symptoms, or relapse when using cannabis. In case of discrepancies, further information was sought to reach consensus. Cases with insufficient information (n=2) or possible confounding factors such as medication changes and/or lifetime use of other psychoactive substances (n=4), were excluded, as mentioned earlier. As in the study by Veen et al. (2004), we considered the patients as cannabis users if they used cannabis at least four times during their lifetime.

The sensitivity to cannabis was characterized for every patient with cannabis use based on the documented influence of cannabis on the course of the disease and/or its impact on the intensity of psychosis symptoms. “Cannabis-Sensitive” (CS) patients with schizophrenia fulfilled at least one of the following criteria: 1) the onset of psychotic symptoms occurred within 1 month following the initiation of cannabis consumption or following a marked rise of cannabis consumption (i.e. at least two fold rise in cannabis consumption), or 2) marked psychotic symptoms, such as hallucinations, delusions, or disorganization, reappearing each time the subject used cannabis. The remaining cannabis-users were qualified as “Non Cannabis-Sensitive” (NCS) patients. These data were systematically collected using a direct standardized interview, along with all possible sources of available information, including medical files, clinical interviews, and information given by general practitioners, psychiatrists and families.

### ***Statistical analysis***

One-way ANOVA was used to compare quantitative variables between three groups of patients: the group of patients without cannabis use, the group of Cannabis-Sensitive patients, and the group of Non-Cannabis-Sensitive patients. Two specified comparisons were subsequently analyzed: the group of patients with lifetime cannabis use vs the group of patients without cannabis use, and among the group of patients with lifetime cannabis use, the subgroup of Cannabis-Sensitive patients vs the group of Non-Cannabis-Sensitive patients. Chi

square tests were used for comparisons of qualitative variables. SPSS PC+ (Version 12) was used to analyse the data. All the tests were two-tailed, with an alpha-risk set at 0.05.

## Results

### *Clinical characteristics of the sample*

In the total sample of 198 male patients with schizophrenia, 126 patients were lifetime cannabis users and 72 were non-users (i.e. never exposed [n=65] or exposed less than 4 times [n=7]). Among the group of cannabis users, 61% of the patients had a diagnosis of cannabis use disorder (cannabis abuse: 27.6%, n=31 or cannabis dependence: 33.3%, n=41). The onset of cannabis use occurred before the onset of prodromes in 37% of the patients and between the onset of prodromes and positive symptoms in 73% of the patients. At the time of study enrolment, patients without cannabis use were slightly older than patients with cannabis use (mean age  $\pm$  SD =  $32 \pm 9.7$  years, vs  $28.4 \pm 7$  years, respectively,  $p=0.002$ ). There was no significant difference between patients with or without cannabis use in PANSS total mean scores ( $82.6 \pm 22.1$  vs  $76.8 \pm 18.8$ ,  $p=0.07$ ), PANSS negative subscale mean scores ( $23.3 \pm 7.6$  vs  $23.3 \pm 7.6$ ,  $p=0.9$ ), CGI (mean  $\pm$  SD:  $5.1 \pm 0.9$  vs  $5.0 \pm 0.8$ ,  $p=0.55$ ), or in global functioning (GAF: mean  $\pm$  SD:  $42 \pm 11.7$  vs  $43 \pm 12.8$ ,  $p=0.58$ ). Nevertheless, the patients with cannabis use had higher PANSS positive subscale mean scores ( $17.8 \pm 6.4$  vs  $15.3 \pm 5.0$ ,  $p=0.002$ ) and just reached significance in PANSS general psychopathology subscale mean scores ( $41.5 \pm 11.4$  vs  $38.2 \pm 9.4$ ,  $p=0.048$ ). These differences remained when the comparisons were adjusted for age. In addition, before discharge of hospitalization, while cannabis was withdrawn, the patients with cannabis use were more likely to respond to antipsychotic treatments than patients without cannabis use (non-responders: 15.7 % in users vs 30.2% in non users,  $p=0.041$ , OR=2.3 [1.02-5.25]).

Finally, there was no difference in the age at onset of schizophrenia between patients with or without cannabis use, either for the age at onset of the prodromal phase (mean age  $\pm$  SD =

16.9 ± 5.3 years, vs 16.6 ± 5.5 years,  $p=0.87$ ) or for the age at first psychotic episode (mean age ± SD = 21.4 ± 4.8 years, vs 22.1 ± 5.4 years,  $p=0.26$ ).

### ***Clinical characteristics in Cannabis-Sensitive and Non Cannabis-Sensitive patients***

Among the 126 patients with cannabis use, 46 were classified as sensitive to the psychotogenic effects of cannabis (CS) and 80 were not (NCS). Twenty-five CS patients had criterion 1 (the onset of psychotic symptoms occurred within 1 month following the initiation of cannabis consumption or following at least two-fold rise of cannabis consumption) and 21 had the criterion 2 (marked psychotic symptoms, such as hallucinations, delusions, or disorganization, reappearing each time the subject used cannabis).

The mean age of the NCS patients was higher than the mean age of the CS patients (mean age ± SD = 29.4 ± 7.2 years vs 26.6 ± 6.4 years, respectively,  $p=0.03$ ). CS patients with schizophrenia experienced the onset of their first psychotic episode 2.6 years earlier ( $p=0.005$ ) (table 1).

There was no significant difference between the two groups in any of the clinical measures including the mean age at onset of prodromal psychotic symptoms, mean PANSS total scores and PANSS subscales scores, antipsychotic treatments response scores, CGI scores, and GAF scores (Table 1).

### ***Vulnerability to psychosis vs sensitivity to cannabis***

The CS patients with schizophrenia had a greater familial history of psychotic disorders in first degree relatives, compared to NCS patients (OR=3.7 CI [1.4- 9.7]) (table 2). There was no difference between the two groups regarding familial history of other psychiatric diseases, in particular affective disorders.

### ***Age at first exposure to cannabis***

The age at first exposure between CS and NCS patients was also examined. The mean age of exposure to cannabis use was 1.2 years earlier in the group of CS patients, compared with the group of NCS patients, but this result just reached significance ( $p=0.05$ ), (table 1).

## **Discussion**

In this study, we found that the sensitivity to cannabis could be different within a group of patients with schizophrenia and associated with both familial history of psychosis and age onset of cannabis use. In addition, the patients characterized as sensitive to cannabis had also an earlier age at onset of psychosis than patients with cannabis use but not particularly sensitive to cannabis, while, in contrast with previous report, we did not find an earlier age at onset in cannabis users compared to non users.

### ***Clinical characteristics of patients with cannabis use***

The clinical characteristics of cannabis-using patients compared with non-using patients were found to be consistent with those found in previous studies. In particular, the mean scores of the PANSS positive symptoms in the group of cannabis using patients with schizophrenia were higher compared with those found in the group of patients without cannabis use (Baeza et al., 2009 ; Brunette et al., 1997 ; Green et al., 2004 ; Mathers and Ghodse, 1992 ; Rais et al., 2008). This finding further supports the hypothesis that cannabis use could exacerbate positive psychotic symptoms leading to paranoid forms of schizophrenia, which is in line with the demonstrated influence of cannabinoids on subcortical dopaminergic systems (Murray et al., 2007, D'Souza et al. 2009 ; Schlicker and Kathmann, 2001 ; Voruganti et al., 2001). In addition and further supporting this hypothesis, after quitting cannabis, patients with a lifetime cannabis use had a better overall response to antipsychotic treatments than non-using patients. Some studies found that antipsychotic medications were efficacious for the treatment of symptoms in patients with schizophrenia with or without substance use disorder, whatever the substance may be (see 34 for review) but after only 12 weeks (Green et al., 2004). The

“better” response in former cannabis users has to be understood as a reflection of the better efficacy of antipsychotic medications on positive symptoms and should be nuanced by the observations that the overall prognosis in patients with dual diagnosis (schizophrenia and substance use) is more severe than in patients with no substance use and that cannabis consumption is associated with more episodes or relapses. (Dixon et al. 1999).

The absence of differences on negative symptoms between patients with or without cannabis use was consistent with several previous studies (Dervaux et al., 2003 ; Scheller-Gilkey et al., 2002) but not with Compton et al. (2007) which reported a lower rate of “prominent negative symptoms” (assessed using one single global item) in cannabis using patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. However, this latter study differed from the present one, both on the clinical setting (patients included here had a longer history of schizophrenia and were stabilized) and on methodological issues (symptoms were assessed using the validated PANSS in the present study).

We did not find earlier age at onset of psychosis disorder in patients with schizophrenia with lifetime cannabis use compared to non users. This result is inconsistent with Veen et al. (2004) who found significantly earlier age at onset of first prodromes and first psychotic episode (mean age = 20 years and 23 years) in cannabis-using male patients than non cannabis using patients (mean age = 23 and 31 years, respectively). These ages at onset are much older than most samples of patients with schizophrenia described in the literature and their subjects were mainly outpatients with first-in-lifetime contact with a physician for a suspected psychotic disorder (Selten et al., 2001 ; Veen et al., 2004). In Green et al. study (2004), the age of onset was significantly earlier in cannabis using patients than in non using patients (21.3 vs 23.04 years) in patients with first psychotic episode. A possible explanation could be that at least in some patients, the psychotic episode was inaugural of schizoaffective

or mood disorders with psychotic characteristics while the patients included in the present study were mostly inpatients with an established schizophrenia diagnosis.

### ***Cannabis-sensitivity and onset of schizophrenia***

Consistent with our hypothesis, when the group of cannabis using patients was split into two subgroups with regard to their apparent sensitivity to cannabis, the picture was quite different. Indeed, the mean age at first psychotic episode was 2.6 years earlier in the group of CS patients compared to the group of NCS patients. The total duration of the prodromal phase was similar in the two groups (duration  $\pm$  SD:  $3.6 \pm 3.1$  vs.  $4.97 \pm 4.8$  years,  $F= 2.57$  df: 1,107  $p=0.11$  NS). This result suggests that sensitivity to the cannabis psychotogenic effects could precipitate the age at onset of first episode of schizophrenia.

There were no other differences in the clinical features of schizophrenia in CS versus NCS patients. Since, intuitively, higher sensitivity to the psychotomimetic effect of cannabis might reflect a hypersensitization of subcortical dopaminergic systems, the absence of differences between CS and NCS in positive symptoms and in response to treatment could appear contradictory. However, the association of greater positive symptoms in cannabis users could be related to a higher propensity to find or use cannabis for those with paranoid forms of schizophrenia compared with those with deficit or disorganized forms (Arndt et al., 1992 ; Larsen et al., 2006) and no differences would then be expected between the two sub-groups of cannabis users.

### ***Sensitivity to cannabis and vulnerability to psychosis***

Compared with NCS patients, the CS patients had three times the history of psychosis in their first degree relatives. This result is consistent with the findings of McGuire et al. (1995) who studied 23 patients admitted with acute psychosis who were cannabis positive based on urinary screening versus 46 substance-free psychotic controls. They found that the risk of



psychosis in first degree relatives was significantly greater for the cannabis positive patients with schizophrenia, compared to the cannabis negative controls (OR: 9.05, CI [0.9, 219],  $p=0.04$ ) (McGuire et al., 1995). As in McGuire's study, there was no excess of other psychiatric family histories, in particular affective disorders, suggesting that the increased risk is more specifically related to a vulnerability to psychosis and not to a non-specific effect of psychiatric familial history.

### ***Cannabis sensitivity and age at first exposure to cannabis***

Cannabis sensitivity was associated with earlier age at first exposure, CS patients began cannabis use 1.2 years before NCS patients (i.e. 16.8 vs 18.0 years). These observations are in line with the epidemiological studies and preclinical studies supporting that cannabis could have a greater impact during brain maturation occurring during adolescence and, as a result, be associated with more risk of psychosis and cognitive impairment. Several animal studies have shown that exposure to cannabinoid during the adolescence may impair brain maturation, while the CNS is vulnerable, leading to persistent psychosis-like behaviours in the adulthood such as hypersensitivity to psychotomimetic drugs and/or disrupted sensory gating (Pistis et al., 2004 ; Schneider and Koch; 2003 ; 2005). Further, in humans, the consumption of cannabis during the adolescence could be associated with more permanent and severe cognitive deficits (Erhenreich et al., 1999 ; Pope et al., 2003) and Arsenault et al. (2002) found that the risk of schizophrenia was increased two-fold in patients who began cannabis use at 15 years of age, compared to the patients who began at 18 years of age.

### ***Limitations***

One limitation of the present study is the retrospective assessment of schizophrenia onset and history of cannabis consumption. There is a potential recall bias especially during retrospective assignment of causal relationship. Individuals may be subject to rationalization,

in particular, they may be more likely to respond positively saying symptom exacerbations were related to cannabis use if they believed that cannabis had a causal role in their illness. Prospective studies would be better suited to improve the characterization of the relation between schizophrenia onset and cannabis consumption. Yet, prospective studies have a different bias, namely 1) the large number patients who are lost to follow-up, which is expected to be even greater in a population of drugs abusing patients, 2) the necessity for lengthy observation before diagnosis assessment and even longer observation periods (several years of disease) to ascertain the stability of the schizophrenia or schizophrenic syndrome subtypes.

The reliability of the cannabis use assessment based on the patient's declaration is also questionable. However, half of the patients were or had been hospitalized in our department and tested systematically using urinary dosage. For these patients, we could verify the consistency of the test results with the patient's declaration and use this information in the case report form to document substance history. Of note, the interview and the clinical testing were performed by senior psychiatrists who were not involved in the follow up of patients, limiting the bias of under-reporting by patients to avoid changes in the treatment or disciplinary sanctions. In addition, Hides et al. (2006) found that self-reports of cannabis use showed good reliability with drug screens in a subsample of a cohort of patients with recent-onset psychosis (Cohen's kappa=0.90)

Finally, it was impossible in the present study to reliably assess the dose of cannabis consumed by the patients. While some authors found a dose-response relationship between cannabis use and schizophrenia (Van Os et al., 2002 ; Zammit et al., 2002), it remains impossible to determine the exact dose of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC, the major psychoactive component of cannabis) dose taken by every patient. Moreover, there are large variations in biologically cannabinoid concentrations, depending on differences of THC concentration in street preparations and different intake practices. Our study setting was

monocentric and, besides a few exception, the concentration in active alkaloid was likely to be relatively similar among the patients, albeit we can not totally exclude that some patients might have been misclassified due to an unknown very highly concentrated cannabis or on the contrary, due to minimal exposure. Lastly, as seen in healthy controls, hypersensitivity to cannabis could be express even for low doses.

The underlined limitations of retrospective studies are unavoidable pitfalls of the methodology that are not easy to address in particular, due to the duration between cannabis use and the first manifestation of psychosis. Despite these limitations, such studies are important to conduct as they provide more detailed information regarding the clinical characterization and they can help to define pathophysiological or intervention studies in the patients. Epidemiological studies in population based studies and large clinical cohorts, as well as preclinical studies in animal where the exposure to cannabinoids can be properly controlled, will bring complementary information.

## **Conclusions**

Although cannabis is now clearly identified as a risk factor for schizophrenia, the influence of cannabis is obviously heterogeneous and not all cannabis using subjects will actually develop psychosis. The present study supports the hypothesis of a variable individual responsiveness to cannabis that modulates the influence of cannabis on the early course of schizophrenia. While the patients sensitive to cannabis did not differ overall from the remaining cannabis users, they were characterized by a higher frequency of familial history of psychosis. These findings suggest that the sensitivity to cannabis could share a common genetic background with schizophrenia, leading to high vulnerability to psychosis. As such, cannabis sensitivity could be a phenotypic marker of genetic familial risk of schizophrenia. On the other hand, the sensitivity to cannabis is apparently higher when exposure was earlier, possibly due to an interference of exogenous cannabinoids on the endocannabinoids systems during brain

maturation. Further preclinical studies exploring the role of these systems in the adolescent brain are needed to support this hypothesis. Lastly, future studies will have to identify the genotypes that influence the risk of psychosis when exposed to cannabis. In line with that, Caspi et al. (2005) found that a functional polymorphism in the COMT gene interacted with adolescence-onset cannabis use to predict the emergence of adult psychosis. This pioneering work illustrates these potential gene x environment x maturation interactions (Henquet et al., 2008). Further studies focusing on gene by environment interactions are still needed to identify other genes influencing vulnerability to the psychotomimetic effects of cannabis and to fully understand the underlying pathophysiology.

**Acknowledgments**

This work was promoted by the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) and supported by academic funding from INSERM (MOK), and from the Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) [Grant number AH023G to C.G]; and by a grant from the association “Fondation pour la Recherche Médicale” to D.G.

**Statement of Interest: none**

## References

1. **Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL** (2008). Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **65**, 269-274.
2. **Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC** (1992). Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychological Medicine* **22**, 379-388.
3. **Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM** (2004). Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *British Journal of Psychiatry* **184**, 110-117.
4. **Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, et al.** (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *British Medical Journal* **325**, 1212-1213.
5. **Baeza I, Graell M, Moreno D, Castro-Fornieles J, et al.** (2009). Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: Influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophrenia Research* **113**, 129-137.
6. **Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, et al.** (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* **188**, 237-242.
7. **Brunette MF, Mueser KT, Xie H, Drake RE** (1997). Relationships between symptoms of schizophrenia and substance abuse. *Journal of Nervous and Mental Disease* **185**, 13-20.
8. **Bühler B, Hambrecht M, Löffler W, an der Heiden W, et al.** (2002). Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse. A retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophrenia Research* **54**, 243-251.

9. **Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, McClay J, et al.** (2005). Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biological Psychiatry* **57**, 1117-1127.
10. **Compton MT, Whicker NE, Hochman KM** (2007). Alcohol and cannabis use in Urban, African American, first-episode schizophrenia-spectrum patients: associations with positive and negative symptoms. *Journal of Clinical Psychiatry* **68**, 1939-1945.
11. **Cougnard A, Marcelis M., Myin-Germeys I, De Graaf R, et al.** (2007). Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychological Medicine* **37**, 513-527.
12. **D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M** (2009) Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2009 **259**, 413-431.
13. **D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, et al.** (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biological Psychiatry* **57**, 594-608.
14. **DeLisi LE** (1992). The significance of age at onset for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **18**, 209-215.
15. **Dervaux A, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne MH, et al.** (2003). Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Encephale* **29**, 11-17.
16. **Dixon L.** (1999). Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* **35**, Suppl:S93-100.
17. **Erhenreich H, Rinn T, Kunert HJ, Moeller MR, et al.** (1999). Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology* **142**, 295-301.

18. **Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, et al.** (2004). First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophrenia Research* **66**, 125-135.
19. **Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C** (2008). Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic intervention. *Journal of Substance Abuse Treatment* **34**, 61-71.
20. **Guy W** (1976). *ECDEU assessment manual for psychopharmacology*. Rockville, MD: National Institute of Mental Health (Early Clinical Drug Evaluation Unit) US Department of Health, Education, and Welfare.
21. **Henquet C, Di Forti M, Morrison P, et al.** (2008). Gene-Environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophrenia Bulletin* **34**, 1111-1121.
22. **Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, et al.** (2005a). Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *British Medical Journal* **330**, 11.
23. **Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J** (2005b). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin* **31**, 608-612.
24. **Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, Young RM.** (2006) .Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *British Journal of Psychiatry* **189**, 137-143.
25. **Johns A** (2001). Psychiatric effects of cannabis. *British Journal of Psychiatry* **178**, 116-122.
26. **Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G** (1987). A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). *British Journal of Psychiatry* **166**, 654-659.
27. **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA** (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **13**, 261-276.



28. **Krebs MO, Goldberger C, Dervaux A** (2005). Cannabis use and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **162**, 401-402.
29. **Larsen TK, Melle I, Auestad B, Friis S, et al.** (2006). Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. *Schizophrenia Research* **88**, 55-62.
30. **Leung A, Chue P** (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica* **101**, 3-38.
31. **Mathers DC, Ghodse AH** (1997). Cannabis and psychotic illness. *British Journal of Psychiatry* **161**, 648-653.
32. **May PR, Dencker SJ, Hubbard JW, Midha KK, et al.** (1998). A systematic approach to treatment resistance in schizophrenic disorders. Treatment resistance. In: Dencker SJ, Kulhanel F, eds. *Treatment resistance in schizophrenia*. Wiesbaden, Germany: Vieweg Verlag, 22-23.
33. **McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, et al.** (1995). Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Research* **15**, 277-281.
34. **Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, et al.** (2001). Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **36**, 338-342.
35. **Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, et al.** (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* **370**, 319-328.
36. **Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M** (2007). Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nature Reviews Neuroscience* **11**, 885-895.
37. **NIMH Genetics Initiative**. Family Interview for Genetic Studies (FIGS). Rockville, Md, National Institute of Mental Health, 1992.

38. **Nurnberger JI Jr, Blehar MC, Kaufmann CA, York-Cooler C, et al.** (1994). Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry* **51**, 849-859.
39. **Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melia M, et al.** (2004). Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse of rat midbrain dopamine neurons. *Biological Psychiatry* **56**, 86-94.
40. **Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, et al.** (2003). Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug and Alcohol Dependence* **69**, 303-310.
41. **Rais M., Cahn, W Van Haren N, Schnack H, et al.** (2008). Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry* **165**, 490-496.
42. **Scheller-Gilkey G, Thomas SM, Woolwine BJ, Miller AH** (2002). Increased early life stress and depressive symptoms in patients with comorbid substance abuse and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* **28**: 223-231.
43. **Schlicker E, Kathmann M** (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends in Pharmacological Sciences* **22**, 565-572.
44. **Schneider M, Koch M** (2005). Deficient social and play behavior in juvenile and adult rats after neonatal cortical lesion: effects of chronic pubertal cannabinoid treatment. *Neuropsychopharmacology* **30**, 944-957.
45. **Schneider M, Koch M** (2003). Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology* **28**, 1760-1769.
46. **Selten JP, Veen N, Feller W, Blom JD, et al.** (2001). Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to The Netherlands. *British Journal of Psychiatry* **178**: 367-372.

47. **Van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P** (2005). The schizophrenia envirome. *Current Opinion in Psychiatry* **18**: 141-145.
48. **Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, De Graaf R, et al.** (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology* **156**, 319-327.
49. **Vanelle JM.** (1997). Refractory schizophrenia: Historical and currently prevailing criteria and definitions. *Eur Psychiatry* **12 (Suppl 5)**, 321s-326s.
50. **Veen ND, Selten JP, van der Tweel I, Feller WG, et al.** (2004). Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **161**, 501-506.
51. **Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, Swendsen JD, et al.** (2002). Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research* **59**, 77-84.
52. **Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, et al.** (2001). Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Research* **107**, 173-177.
53. **Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, et al.** (2002). Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *British Medical Journal* **325**, 1199-1201.

**Table 1: Clinical features in Cannabis Sensitive (CS) and Non Cannabis Sensitive (NCS) patients with schizophrenia**

	Total Cannabis users N=126	Cannabis Sensitive patients N=46	Non Cannabis- Sensitive patients N=80	ANOVA	
				F(1,124)	p
Age at onset of prodromal phase (years mean± SD)	16.9 (5.3)	15.7 (4.3)	17.5 (5.7)	3.15	0.08
Age at the first psychotic episode (years mean± SD)	21.4 (4.8)	19.7 (4.4)	22.3 (4.8)	8.24	0.005
PANSS Total score, mean (SD)	82.6 (22.1)	82.9 (15.8)	82.5 (25.0)	4.4	0.92
PANSS Positive subscore, mean (SD)	17.8 (6.4)	18.7 (5.7)	17.3 (6.7)	1.29	0.26
PANSS Negative subscore, mean (SD)	23.3 (7.6)	23.3 (5.6)	23.3 (8.6)	0.001	0.97
PANSS General subscore, mean (SD)	41.5 (11.4)	40.8 (8.6)	41.9 (12.7)	0.23	0.64
GAF, mean (SD)	42 (11.7)	40.6 (10.9)	42.8 (12.2)	0.86	0.36
CGI, mean (SD)	5.1 (0.9)	5.1 (0.9)	5.1(1.0)	0.006	0.94
Age of cannabis use onset (years mean± SD)	17.5 (3.4)	16.8 (2.4)	18.0 (3.8)	3.8	0.05

**Table 2: Family history and ages at onset of psychotic symptoms of Cannabis Sensitive (CS) and Non-Cannabis Sensitive (NCS) patients**

	Total cannabis users N=126	Cannabis Sensitive patients N=46	Non Cannabis- Sensitive patients N=80		
				Khi2	p
Familial history of any psychiatric disorder, %	81.7	89.5	77.3	2.4	0.12
History of affective disorders in first degree relatives, %	29.8	36.8	25.8	1.4	0.23
History of psychosis in first degree relatives, %	22.1	36.8	13.6	7.5	0.006
Non-response to antipsychotic treatment, %	15.7	16.1	15.5	0.006	0.94
% of onset under 18 years-old	71.9	84.4	63.8	5.77	0.02

Dans cette étude, 198 patients atteints de schizophrénie ont été inclus dans l'étude, dont 126 patients ayant consommé du cannabis au moins 4 fois dans leur vie. Entre les patients consommateurs de cannabis et les non consommateurs, nous avons retrouvé que l'âge de début des troubles psychotiques était comparable dans les deux groupes. Les consommateurs de cannabis présentaient des symptômes positifs plus marqués lors de l'évaluation, réalisée après sevrage et stabilisation des troubles psychotiques.

Les patients sensibles au cannabis (n=46) étaient plus jeunes que les autres patients lors du 1<sup>er</sup> épisode psychotique. Dans ce groupe, l'âge de début du premier épisode psychotique était plus précoce de 2 ans et demi par rapport au groupe de patients non sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis. Ce groupe était également caractérisé par une plus grande fréquence des antécédents familiaux de troubles psychotiques.

En conclusion, la sensibilité aux effets psychotomimétiques du cannabis dans ce sous groupe de patients pourrait être liée à des antécédents familiaux de troubles psychotiques et/ou à la précocité des premières consommations.

## **Fréquence et profil des conduites addictives dans une population de patients atteints de schizophrénie au Maroc**

Dans une quatrième étude, nous avons étudié les patterns d'abus/dépendance dans une population de patients atteints de schizophrénie au Maroc. La disponibilité des substances et le contexte socio-culturel peuvent avoir une influence sur la fréquence des conduites addictives chez les patients atteints de schizophrénie. La plupart des études évaluant les comorbidités addictions/troubles schizophréniques ont été menées en Amérique du Nord ou en Europe. Peu d'études ont été menées dans d'autres régions du monde, où les profils de consommation de substances sont différents, notamment dans des pays producteurs de cannabis tels que le Maroc.

L'usage et de l'abus/dépendance au tabac, au cannabis, à l'alcool et aux autres drogues ont été systématiquement évalués dans une population de 77 patients schizophrènes (n=61) ou schizoaffectifs (n=11) (critères DSM-IV-R), hospitalisés consécutivement dans le service universitaire de Rabat à l'aide du *Diagnostic Interview for Genetic Studies* (DIGS) et de la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), évaluant les troubles psychiatriques de façon standardisée.

## **Frequency of substance use disorders in patients with schizophrenia in Morocco**

**Fatima El Omari <sup>a</sup>, Alain Dervaux <sup>b,c</sup>, Maria Sabir <sup>a</sup>, Naima Khalili <sup>a</sup>, Maha Anwer <sup>a</sup>, Marie-Chantal Bourdel <sup>c,d</sup>, Xavier Laqueille <sup>b</sup>, Marie-Odile Krebs <sup>c,d</sup>, Jallal Toufiq <sup>a</sup>.**

- a. Arrazi University Psychiatric Hospital, CHU Rabat-Salé, Morocco
- b. Service d'Addictologie, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris, France, 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.
- c. INSERM, U894, Laboratoire de Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre Psychiatrie et Neurosciences, 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.
- d. Université Paris Descartes, Faculté de Médecine Paris Descartes, Service Hospitalo Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.

Dr. El Omari, and Dr. Dervaux contributed equally to this work.

Corresponding author : Dr. A. Dervaux. Service d'Addictologie. Centre Hospitalier Sainte-Anne. 1 Rue Cabanis, 75014 Paris, France.

Tel: + 33 145658064 Fax: + 33 145658832

E-mail: [a.dervaux@ch-sainte-anne.fr](mailto:a.dervaux@ch-sainte-anne.fr)



## **Frequency of substance use disorders in patients with schizophrenia in Morocco**

### **Summary**

Several cross-sectional studies have shown high rates of substance abuse/dependence among patients with schizophrenia in both clinical settings and general population surveys. The availability of psychoactive substances could influence the frequency of their abuse or dependence in patients with schizophrenia. While most of the studies were conducted in USA, Europe, or Australia, a few studies were conducted in countries where cannabis, although illegal, is produced and commonly used, such as Morocco, North Africa. Substance use, abuse, and dependence were assessed in all consecutive patients with DSM-IV-R criteria for schizophrenia, schizoaffective disorder, or schizophreniform disorders, hospitalized in a University Psychiatric Department in Rabat, Morocco (n=77). The frequency of lifetime cannabis use disorders was 35%, lifetime alcohol use disorders 4% and lifetime tobacco smoking 77%. The pattern of substance use disorders found in Moroccan patients with schizophrenia in the present study was different from those found in previous studies. The frequency of cannabis use disorders was in the highest range of the results found in previous studies. In contrast, alcohol use disorders were in the lowest range of the previous studies conducted in North America or Europe. These results could be influenced by socio-cultural context and by the availability of cannabis.

**Keywords: Schizophrenia; Substance use disorders; Cannabis; Tobacco; Alcohol; Morocco.**

## **1. Introduction**

Several cross-sectional studies have shown high rates of substance abuse or dependence among people with schizophrenia in both clinical settings and general population surveys in particular alcohol abuse or dependence, cannabis abuse or dependence, and tobacco smoking. Substance use disorders in patients with schizophrenia could be linked to: a deficit in dopaminergic-brain reward circuits in these patients, the triggering of schizophrenia by substance use in vulnerable individuals, and/or gene–environment interactions (Green et al., 2007). Drug availability could also influence substance use. However, in the recent Green et al.'s review, no consistent association was found between the prevalence of use or abuse/dependence and geographic area (Green et al., 2005). While most of the studies were conducted in USA (Green et al., 2005, Cantor-Graae et al., 2001, Dervaux et al., 2006, Koskinen 2009), Europe, including United Kingdom, Germany, France, Spain, Netherlands, Sweden (Cantor-Graae et al., 2001, Cougnard et al., 2004, Dervaux et al., 2006), or Australia (Hides et al., 2006), to our knowledge, no studies were conducted in countries where cannabis, although illegal, is produced and commonly used, such as Morocco, North Africa. Morocco, in particular through production in the Rif mountain of Northern Morocco, is one of the world's biggest exporter of cannabis. A significant percentage of the men in the area also consume cannabis regularly. On the other hand, alcohol use is not socially accepted. The objective of the present study was to assess the frequency of use, abuse and dependence of alcohol or drugs, in particular cannabis, and tobacco smoking in a sample of patients with schizophrenia from Morocco.

## **2. Methods**

All consecutive patients over 18 years with DSM-IV-R criteria for schizophrenia or schizoaffective disorder hospitalized in Arrazi University Psychiatric Hospital in the

University Hospital Center at Rabat-Salé, Rabat, Morocco, from January to June 2005, were enrolled in the study. The exclusion criteria were mental retardation and neurological brain syndromes. All patients gave their written informed consent.

Sixty-two subjects were examined by a senior psychiatrist (FE) and 15 additional subjects by 3 resident psychiatrists (MS, NK, MA). The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (Overall et al., 1962) was used to assess psychiatric symptoms. Cannabis abuse or dependence, according to the DSM-IV-R criteria, was assessed using the Diagnostic Interview for Genetics Studies (DIGS-3, NIMH, Nurnberger et al., 1994) as well as demographic information and details about tobacco, alcohol, opiates, cocaine and sedatives use. The clinician used clinical probing and questioning. In addition, all possible sources of information, including hospital records, interview of informants, nurses and social workers were used. SPSS PC+ (Version 6) was used to analyse the data. All the tests were two-tailed, with an alpha-risk set at 0.05.

### **3. Results**

Seventy-seven subjects were included in the study, meeting DSM-IV-R criteria for schizophrenia (n=61), schizoaffective disorder (n=11) or schizophreniform disorders (n=5). The mean age of the patients was 31.5 years, s.d.=9.6; 71% were male (n=55), 29% were female (n=22). The mean age of the onset of schizophrenic disorders was 23.2 years, s.d.=6.2. The mean age of the first hospitalization was 24.6 years, s.d.=6.8. The mean age of the onset of the first prodromes of schizophrenia was 19.5 years, s.d.=6.6. The mean doses of antipsychotic medication converted to chlorpromazine equivalents (mg/day) were 565.6, s.d.=215.7. Thirty-six percent of the subjects (n=28) presented a lifetime substance abuse or dependence, according to the DSM-IV criteria, excluding tobacco smoking.

- Sixty-five percent (n=50) of the subjects in the study used cannabis at least once in their lifetime. Thirty-five per cent (n=27) of the subjects presented lifetime cannabis use disorders (abuse, n=1 or dependence, n=26). The mean age of the onset of

cannabis use was 18.7 years, s.d.=4.3. The mean age of the onset of cannabis use disorders was 21.1 years, s.d.=5.6. Fifty-two per cent (n=14) of the patients started cannabis use before the illness onset.

- Sixty-five percent (n=50) of the subjects used alcohol at least once in their lifetime. Four percent (n=3) of the subjects presented a lifetime alcohol use disorders. The mean age of the onset of alcohol use was 19.2 years, s.d.=4.3. The mean age of the onset of alcohol use disorders was 21.7 years, s.d.=1.6.
- Seventy-seven percent (n=59) of the subjects in the study presented lifetime tobacco daily use; 66% (n=51) of the subjects presented a current tobacco daily use.
- Three percent of the subjects presented a lifetime sedative abuse (n=1) or dependence (n=1) and 1.3% a lifetime cocaine use disorder (n=1). There were no patient using opiates or amphetamines during their lifetime.

#### **4. Discussion**

In a Moroccan sample of patients with schizophrenia, the pattern of substance use disorders found was different from those found in previous studies. The frequency of cannabis abuse or dependence found in the present study was in the highest range of the results found in the previous studies (Green et al., 2005, Green et al., 2007). In contrast, the frequency of alcohol abuse or dependence was in the lowest range of the results found in the previous studies (Dervaux 2006, Koskinen 2009).

The frequency of cannabis lifetime use and abuse/dependence found in the present study were 65% and 35% respectively compared to the means of 42.1% (range: 2-89.1) and 22.5% (range: 5.5-54.9), respectively found in the review by Green et al. (2005), based on data from 53 studies of treatment samples and five epidemiological studies. The frequency of cannabis lifetime abuse/dependence found in the present study were also higher to those found in the meta-analysis by Koskinen et al. (27.1% (IQR = 12.2-38.5, 28 studies). (Koskinen et al.

2009). Regarding cannabis use or misuse in the general population, Moroccan data are relatively scarce, but cannabis use could reach 43.5% in some Moroccan areas (Toufiq et al., 1999).

The results of the present study are consistent with high rates of cannabis abuse/dependence found in the most recent studies including patients with first episode of schizophrenia in countries where the availability of cannabis recently increased, such as 70% in Australia (Hides et al., 2006), or 64% in France (Cougnard et al., 2004). Since a number of studies have found that cannabis use and cannabis abuse/dependence are associated with younger age (Green et al., 2005), the mean age of the patients (31.5 years) included in the present study, younger than in previous studies, could be a bias (Koskinen et al. 2009).

However, there are other causes than availability to explain the frequency of cannabis abuse/dependence in patients with schizophrenia, e.g., prevalence estimates may be inflated in clinical samples: in a population-based first-incidence Dutch psychosis study, while cannabis is widely available in Netherlands, the proportions of first psychosis patients who misused any illicit substance, mainly cannabis were only 23% for Dutch and 17% for Moroccans (Veen et al., 2002). Since a number of studies have found that cannabis use, abuse, and dependence are associated with younger age (Green et al., 2005), the mean age of the patients (31.5 years) included in the present study, younger than in previous studies, could be a bias.

In contrast, alcohol abuse/dependence (4% of the subjects), compared to the frequency of 2% on abuse and 1.4% on dependence in the Moroccan general population (Ministère de la Santé du Maroc, 2007), was in the lowest range of the previous studies conducted in North America or Europe (range: 21-51 %) (Cantor-Graae et al., 2001, Dervaux et al., 2001, Koskinen et al. 2009), and lower than the median of lifetime alcohol use disorders prevalence 20.6% (IQR 12.0-34.5, 47 studies) found in the meta-analysis by Koskinen et al. (2009), but consistent with results found in Tunisia, another country from North Africa (Laqueille et al., 2008).

Cocaine or opiates abuse/dependence were also less frequent than in North American or European studies (Cantor-Graae et al., 2001). Alcohol use could be underreporting, but no discrepancies were found between self-reports and information from the other possible sources of information. These differences may be linked to availability of alcohol or cultural factors, in particular to the social pressure for alcohol abstinence seen in North Africa countries.

The higher frequency of tobacco consumption (current daily use= 66%, lifetime daily use= 77%) in patients with schizophrenia in the present study, compared to 30.3% in the general male population (18 years and older, current daily use), 0.2 in female population from Morocco in 2003, and 15.1 in both sexes population (18 years and older, current daily use, 95% CI: 12.9-17.3) (World Health Organization) is consistent with results found in similar clinical studies conducted in USA or in Europe (prevalence of smokers: 47–88% among patients with schizophrenia vs 22-30% in general population, De Leon and Diaz, 2005, Dervaux and Laqueille, 2008), and with a meta-analysis of 42 worldwide studies which found that the current prevalence of smokers among patients with schizophrenia was 62% (OR: 5.3, CI: 4.9–5.7, De Leon and Diaz, 2005) or a meta-analysis of 9 studies which found that the ever smoking in patients with schizophrenia was 69% (OR: 3.1, CI: 2.4–3.8, De Leon & Diaz, 2005).

Several limitations could be raised in this study. Although we consecutively enrolled the patients of a public mental health service center, the representativeness of our sample could be biased, in particular, we considered only inpatients, i.e more severe patients. The retrospective nature of this study limits the precision of our results. Despite these, our study highlights the influence of socio-cultural context and the influence of the availability of cannabis on substance use disorders in patients with schizophrenia, particularly in cannabis-producing countries.

## **Acknowledgement**

We thank Ms. Diane Wresinski who helped with translation in English of the manuscript.

## References

- Cantor-Graae, E., Nordström, L.G, McNeil, T.F. 2001. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophrenia Research* 48, 69-82.
- Cougnard, A., Kalmi, E., Desage, A., Misdrahi, D., Abalan, F., Brun-Rousseau, H., Salmi, L.R., Verdoux, H. 2004. Pathways to care of first-admitted subjects with psychosis in South-Western France. *Psychological Medicine* 34, 267-276.
- De Leon, J., Diaz, F.J. 2005. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophrenia Research* 76, 135-157.
- Dervaux, A., Laqueille, X. 2008. Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features. *Encephale* 34,299-305.
- Dervaux, A., Baylé, F.J., Laqueille, X., Bourdel, M.C., Leborgne, M., Olié, J.P., Krebs, M.O. 2006. Validity of the CAGE questionnaire in schizophrenic patients with alcohol abuse and dependence. *Schizophrenia Research* 81, 151-155.
- Green, A.I., Drake, R.E., Brunette, M.F., Noordsy, D.L. 2007. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *American Journal of Psychiatry* 164, 402-408.
- Green, B., Young, R., Kavanagh, D. 2005. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *British Journal of Psychiatry* 187, 306-313.
- Hides, L., Dawe, S., Kavanagh, D.J., Young, R.M. 2006. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *British Journal of Psychiatry* 189, 137-143.
- Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 2009 Advance Access published on April 22, 2009.



- Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Prevalence of alcohol use disorders in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009;120:85-96.
- Laqueille, X., Ghodhbane, S., Nacef, F., Choubani, Z., Nehdi, M., Douki, S., Dervaux, A. 2008. Tobacco, alcohol and cannabis use in Tunisian patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 98, 327-328.
- Ministère de la Santé du Maroc. Direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies dégénératives. Service de santé mentale et des maladies dégénératives. *Stratégies nationales en santé mentale et toxicomanie*, Février 2007.
- Nurnberger, J.I. Jr, Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T. 1994. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Archives of General Psychiatry* 51, 849-859.
- Overall, J.E., Gorham, D.R. 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). *Psychological Reports* 10, 799-812.
- Toufiq, J., Ktiouet, J.E., Paes, M. 1999. Toxicomanie au Maroc en chiffres. *Les cahiers du médecin* 17, 43-5
- Veen, N., Selten, J.P., Hoek, H.W., Feller, W., van der Graaf, Y., Kahn, R. 2002. Use of illicit substances in a psychosis incidence cohort: a comparison among different ethnic groups in the Netherlands. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 105, 440-443.
- World Health Organization: <http://www.who.int/countries/mar/en/>, accessed August, 4<sup>th</sup> 2009.

## Résultats

Nous avons montré dans cette étude que la fréquence de l'abus/dépendance, toutes substances confondues hors tabac était de 36% sur la vie entière. Soixante-six pour cent des patients avaient consommé du cannabis au moins une fois dans leur vie, 65% de l'alcool. Ce profil d'abus/dépendance retrouvé dans cet échantillon de patients marocains était différent de celui retrouvé dans les études antérieures en Europe ou en Amérique du Nord. La fréquence de l'abus/dépendance au cannabis sur la vie entière était de 35%, se situant parmi les fréquences les plus élevées des études antérieures. En revanche, la fréquence de l'abus/dépendance à l'alcool était de 4% seulement, se situant parmi les fréquences les plus basses des études antérieures. La fréquence des autres substances était très faible (sédatifs: 3%, cocaïne: 1%, amphétamines: 0%, opiacés: 0%). La fréquence de la consommation régulière de tabac sur la vie entière, 77% (66% au moment de l'étude), était comparable aux résultats des études antérieures. Ces résultats suggèrent donc que la disponibilité des drogues et le contexte socio-culturel jouent un rôle dans les patterns d'abus/dépendance retrouvés chez les patients schizophrènes.

#### IV. DISCUSSION GENERALE

De nombreux travaux aujourd'hui soulignent que les rapports entre consommation de cannabis et troubles schizophréniques sont étroits et bidirectionnels [Ferdinand et al. 2005a; D'Souza et al. 2009; Hides et al. 2006]. La consommation de cannabis peut être un facteur de risque de troubles psychotiques, mais sur un plan épidémiologique, elle n'est ni nécessaire ni suffisante pour être considérée comme une cause de schizophrénie. En effet, beaucoup de patients atteints de schizophrénie n'ont jamais consommé de cannabis et la majorité des sujets qui ont expérimenté le cannabis ne présentent pas de troubles psychotiques. Les raisons pour lesquelles certains sujets vont présenter des troubles psychotiques prolongés après exposition au cannabis restent mal connues. Certains facteurs augmentent le risque de troubles schizophréniques après consommation de cannabis : la précocité de la consommation [Arseneault et al. 2002], la dose cumulative et la durée de consommation de cannabis [Moore et al. 2007 ; Van Os et al. 2002 ; Zammit et al. 2002], les antécédents familiaux de troubles psychotiques [Mc Guire et al. 1995], les porteurs de l'allèle val-val de la COMT [Caspi et al. 2005], les traumatismes dans l'enfance [Haley et al. 2009], en particulier antécédents d'abus sexuels [Compton et al. 2004b; Houston et al. 2008] et les troubles de la personnalité schizotypiques. Il est vraisemblable que c'est l'interaction de la consommation de cannabis avec d'autres facteurs de risque, génétiques, neurodéveloppementaux et environnementaux (complications obstétricales, milieux urbains, immigration, abus sexuels dans l'enfance...) qui explique l'augmentation du risque de schizophrénie après exposition au cannabis [Caspi et al. 2005; Houston et al. 2008; et pour revue : Degenhardt et al. 2009; Di Forti et al. 2007; D'Souza et al. 2009; Luzi et al. 2008; Verdoux et al. 2004, 2005].

Nous avons montré que, parmi les patients schizophrènes exposés, certains patients présentent une sensibilité particulière au cannabis définie par le fait de présenter un premier épisode psychotique dans les 30 jours suivant le début de la consommation de cannabis, ou après l'augmentation marquée de la consommation ou de présenter une réapparition symptômes psychotiques marqués à chaque nouvelle consommation.

Cette hypersensibilité aux effets psychotomimétiques du cannabis est associée à un pattern particulier clinique caractérisé par (1) un âge de début de consommation précoce, en accord avec l'hypothèse d'une sensibilisation des circuits visés par le cannabis (2) des antécédents familiaux de troubles psychotiques

- 1) Dans une population de 198 patients atteints de schizophrénie de sexe masculin, les consommateurs de cannabis présentaient des symptômes positifs plus marqués lors de l'évaluation, réalisée après sevrage et stabilisation des troubles psychotiques. Un

sous-groupe de patients sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis a été isolé (n=46). Ces patients étaient plus jeunes que les patients non sensibles. Dans ce groupe, l'âge de début du 1<sup>er</sup> épisode psychotique s'est révélé plus précoce de 2 ans et demi par rapport au groupe de patients non sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis. Ce groupe était également caractérisé par une plus grande fréquence des antécédents familiaux de troubles psychotiques et une consommation de cannabis plus précoce (14 mois) par rapport aux patients abstinents.

- 2) Dans une population de 45 patients non psychotiques, dépendants au cannabis, suivis dans un service d'addictologie, nous avons retrouvé des scores de signes neurologiques mineurs significativement plus élevés que chez les sujets témoins (respectivement  $8,90 \pm 4,85$  contre  $6,71 \pm 2,73$ , ANOVA  $F=6,97$ ,  $p=0,01$ ), en particulier des scores de coordination motrice et d'intégration sensorielle. L'étude, transversale, ne permet pas de savoir si les SNM sont induits par la consommation régulière de cannabis, s'ils préexistaient avant la consommation de cannabis ou s'il y a un troisième facteur qui explique simultanément la consommation de cannabis et l'existence de SNM. L'augmentation des scores de SNM dans une population de patients dépendants au cannabis, préexistants ou induits par la consommation, confirme l'hypothèse d'une convergence des circuits modifiés par le cannabis et ceux impliqués dans la schizophrénie, notamment ceux associés au cervelet, particulièrement impliqué dans la coordination motrice et l'intégration sensorielle. L'influence du cannabis sur ces circuits pourrait constituer un des mécanismes par lesquels le cannabis favorise l'émergence des troubles schizophréniques, mais ce domaine reste à explorer de façon plus directe. Enfin, l'existence de signes neurologiques mineurs chez les patients dépendants au cannabis non psychotiques, rend nécessaire de prendre en compte la dépendance au cannabis dans les études évaluant les SNM dans des populations de patients schizophrènes.
  
- 3) Dans une population de patients atteints de schizophrénie de sexe masculin suivis en psychiatrie, nous avons retrouvé des scores aux échelles d'impulsivité et de recherche de sensations plus élevés chez les patients avec abus/dépendance au cannabis (n=45) par rapport aux patients sans abus/dépendance (n=64) (scores d'impulsivité, respectivement :  $68,5 \pm 15,7$  vs  $54,2 \pm 12,3$ , ANOVA :  $F=28,45$ ,  $p<0,0001$  ; scores de recherche de sensations, respectivement :  $21,9 \pm 6,6$  vs  $15,9$

$\pm 6.1$ , ANOVA :  $F=23,02$ ,  $p<0,0001$ ). Néanmoins, l'impulsivité et la recherche de sensations ne sont peut-être pas spécifiques des patients atteints de schizophrénie, par exemple des liens entre ces dimensions et l'abus de substances dans les troubles bipolaires ont été retrouvées, mais là encore, le cannabis n'a pas été étudié spécifiquement.

- 4) Dans l'étude réalisée dans un service universitaire au Maroc, nous avons retrouvé que le profil des conduites addictives chez les patients atteints de schizophrénie ( $n=77$ ) était différent de celui retrouvé dans les études antérieures en Europe ou en Amérique du Nord : la fréquence de l'abus/dépendance au cannabis sur la vie entière était de 35%, se situant parmi les fréquences les plus élevées des études antérieures. En revanche, la fréquence de l'abus/dépendance à l'alcool était de 4% seulement, se situant parmi les fréquences les plus basses des études antérieures. La fréquence des autres substances était très faible et la fréquence de la consommation régulière de tabac sur la vie entière, 77% (66% au moment de l'étude), était comparable aux résultats des études antérieures. Le profil de l'abus de substances des patients atteints de schizophrénie au Maroc était comparable avec celui que nous avons étudié en Tunisie pour l'alcool et le tabac, mais nettement plus élevé pour l'abus/dépendance au cannabis (11% d'usage en Tunisie seulement). Ces résultats suggèrent que la disponibilité des drogues et le contexte socio-culturel jouent un rôle dans les patterns d'abus/dépendance retrouvés chez les patients atteints de schizophrénie.

Ces études peuvent contribuer à mieux comprendre les interactions entre consommation de cannabis et les troubles schizophréniques. Il existe des facteurs de vulnérabilité génétiques aux troubles schizophréniques, notamment lorsqu'il existe des antécédents familiaux de troubles psychotiques ou du spectre schizophrénique tel que les troubles schizotypiques, dont certains vont faciliter la transition psychotique lors de l'exposition au cannabis (comme cela a été suggéré par exemple, chez les porteurs de l'allèle val-val de la COMT [Caspi et al. 2005], mais qui n'a pas été retrouvé dans toutes les études). Dans une perspective neurodéveloppementale, la consommation de cannabis seule ou associée à d'autres facteurs environnementaux (disponibilité du produit, facteurs socio-culturels, traumatismes dans l'enfance, notamment abus sexuels) peuvent favoriser la transition psychotique, notamment chez les sujets les plus à risque sur le plan des antécédents familiaux de psychoses et/ou les plus vulnérables sur le plan de facteurs tempéramentaux tels que l'impulsivité et de recherche de sensations qui favorisent l'abus et la dépendance précocement. La précocité de

la consommation, la dose cumulative et la durée de consommation de cannabis augmentent encore le risque de troubles schizophréniques. Nos études renforcent la plausibilité d'un rôle causal du cannabis dans la survenue de troubles schizophréniques : l'accentuation des signes neurologiques mineurs avec la consommation de cannabis renforce l'idée de circuits communs entre ceux altérés par la consommation de cannabis et ceux impliqués dans la schizophrénie. De même, l'existence d'un sous-groupe de sujets plus à risque en raison de leur sensibilité particulière aux effets psychotomimétiques du cannabis, notamment en cas de début de consommation précoce et d'antécédents familiaux, renforce la plausibilité biologique des liens entre consommation de cannabis et troubles schizophréniques.

Sur un plan neurobiologique, l'interaction du THC avec le système cannabinoïde joue vraisemblablement un rôle important lors de la phase de développement cérébral lors de l'adolescence (modulation d'autres neurotransmetteurs, influence sur la prolifération, la migration, la différenciation, la morphogenèse et la synaptogenèse des neurones, en particulier sur l'arborisation dendritique, ainsi que dans la réponse aux phénomènes d'excitotoxicité neuronale, de stress et d'inflammation), ce qui a été souligné par de nombreux auteurs et qui semble particulièrement intéressant à explorer [Pour revue : Berghuis et al. 2007; Dervaux et al. 2004; Di Marzo 2009; D'Souza et al. 2009; Harkany et al. 2008; Krebs et al. 2003; Luzi et al. 2008; Mulder et al. 2008 ; Verdoux et al. 2002, 2004]. Nos travaux ont des limites : il s'agit d'études transversales cas-témoins, ne permettant pas d'établir des liens de causalité. Par ailleurs, les patients inclus ne sont pas nécessairement représentatifs des patients dépendants au cannabis et/ou des patients atteints de schizophrénie. Les patients avec abus/dépendance ont pu sous estimer leur consommation de cannabis ou d'autres drogues, néanmoins certaines études ont retrouvé une bonne corrélation entre les déclarations des sujets et les analyses toxicologiques, en particulier chez les patients atteints de schizophrénie [Hides et al. 2006].

Parmi les forces de notre travail, nous avons utilisé la Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS), élaboré par le National Institute of Mental Health, pour évaluer les caractéristiques cliniques des patients. La DIGS est un entretien structuré permettant notamment d'évaluer les principaux troubles psychiatriques, de rapporter l'histoire médicale et psychiatrique sur la vie entière des sujets par ordre chronologique et de distinguer les troubles induits par les substances des troubles primaires en cas de comorbidité. L'utilisation de la DIGS a ainsi permis d'homogénéiser les diagnostics. Dans nos études, les sujets consommant d'autres substances psychotomimétiques proches de ceux induits par le cannabis ont ainsi été exclus, limitant les biais de troubles psychotiques induits par d'autres substances, en particulier les amphétamines, la kétamine et le PCP.

## V. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Il faut souligner la nécessité de mieux appréhender les relations entre consommation de cannabis et troubles psychotiques. En effet, la consommation de cannabis s'est banalisée ces dernières années [Reynaud 2006]. De ce fait, il est possible comme l'ont souligné Hickman et al. [2007], à partir de modèles mathématiques, que le nombre de cas de schizophrénie augmente dans un avenir proche. D'autre part, comme l'a souligné Rounsaville [2007], la cooccurrence des troubles psychotiques et des addictions soulèvent plusieurs types de difficultés, abordées dans les groupes de travail préparant le DSM-V, en particulier les difficultés à distinguer les troubles induits par les substances des troubles schizophréniques, l'intérêt de trouver des marqueurs précoces distinguant les deux types de troubles et la nécessité de reconnaître le plus précisément possible la durée des troubles psychotiques induits par les substances.

Les mécanismes qui expliquent l'association entre consommation de cannabis et troubles schizophréniques ultérieur sont encore mal élucidés, nous essaierons de prolonger nos travaux dans plusieurs directions :

- Dans l'étude sur les signes neurologiques mineurs, il serait intéressant de prolonger les travaux en comparant les signes neurologiques mineurs retrouvés dans notre population de sujets dépendants au cannabis non-psychotiques à ceux présentés dans une population de patients psychotiques dépendants au cannabis, puis de confronter les données à des études ayant évalué ces paramètres [Ruiz-Veguilla et al. 2009]. Il serait également intéressant d'évaluer le devenir des SNM après sevrage de cannabis, ce qui pourrait donner une indication, en cas de régression, sur leur caractère secondaire à la consommation. Enfin, il serait intéressant d'évaluer l'impact des SNM sur l'apprentissage et sur la réalisation de tâches complexes, en particulier de la conduite automobile.
- Dans l'étude sur l'impulsivité et la recherche de sensations, il serait intéressant d'évaluer ces dimensions chez des patients présentant d'autres addictions, en particulier l'alcool. Il serait également intéressant d'évaluer l'interaction de ces dimensions avec d'autres facteurs de risque d'addiction au cannabis (précocité de la consommation, influence des pairs...). Enfin, l'association entre impulsivité, recherche de sensations et abus de cannabis et autres substances pourrait permettre de

réactualiser l'ancien concept d'héboïdophrénie de Kahlbaum et de mieux le caractériser.

- Dans l'étude évaluant patients sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis, il est prévu d'étudier certains polymorphismes de gènes codant les récepteurs cannabinoïdes CNR1, DRD3, BDNF et COMT dans le sous groupe de patients sensibles aux effets psychotomimétiques du cannabis, et de les comparer à des patients témoins. Il sera utile d'étudier les déterminants de l'hypersensibilité aux effets psychotomimétiques en population non clinique. Une étude dans une population d'étudiants est en cours d'analyse.
- Dans l'étude réalisée au Maroc, il est prévu d'étudier certains polymorphismes de gènes codant les récepteurs CNR1, DRD3, BDNF et COMT dans la population des patients atteints de schizophrénie et de les comparer à des sujets témoins.

La participation à l'étude multicentrique nationale longitudinale et prospective de sujets à risque de troubles psychotiques ICAAR (Influence du Cannabis sur l'émergence de symptômes psychopathologiques chez les Adolescents et jeunes Adultes présentant un état mental à Risque), initiée par le Pr. M-O. Krebs va permettre d'affiner les connaissances concernant les relations entre consommation de cannabis et les troubles schizophréniques. L'objectif de l'étude ICAAR est d'évaluer l'influence du cannabis sur l'évolution symptomatique d'une population d'adolescents et jeunes adultes (âgés de 15 à 30 ans) vus en ambulatoire ou hospitalisés en dehors d'une situation d'urgence, présentant une symptomatologie psychiatrique débutante. A l'issue des premières consultations, il n'y a pas de diagnostic défini, mais la symptomatologie a un retentissement significatif sur leur fonctionnement. Les patients seront suivis de façon prospective pendant 1 an. La variable principale sera la survenue d'un épisode psychotique et seront étudiés les génotypes pour le CNR1 ou la COMT et l'existence d'un terrain de vulnérabilité à la psychose caractérisé par des anomalies neurologiques mineures ou cognitives et/ou l'existence d'antécédents familiaux.

Enfin, sur un plan thérapeutique, la prise en charge des patients atteints de schizophrénie avec consommation de cannabis pourrait mieux tenir compte des éléments que nous avons étudiés: sensibilité aux effets psychotomimétiques du cannabis, impulsivité, recherche de sensations, disponibilité du produit.



## VI. BIBLIOGRAPHIE

- 1) Ajdacic-Gross V, Lauber C, Warnke I et al. Changing incidence of psychotic disorders among the young in Zurich. *Schizophr Res.* 2007; 95: 9-18.
- 2) Addington J, Addington D. Patterns, predictors and impact of substance use in early psychosis: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 115: 304-9.
- 3) Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Breier A. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1646-9.
- 4) Agosti V, Nunes E, Levin F. Rates of psychiatric comorbidity among U.S. residents with lifetime cannabis dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2002;28 :643-52.
- 5) Agrawal A, Lynskey MT. Candidate genes for cannabis use disorders: findings, challenges and directions. *Addiction.* 2009;104:518-32.
- 6) Agrawal A, Wetherill L, Dick DM, Xuei X, Hinrichs A, Hesselbrock V, Kramer J, Nurnberger JI Jr, Schuckit M, Bierut LJ, Edenberg HJ, Foroud T. Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009; 150B: 736-40.
- 7) Agrawal A, Pergadia ML, Saccone SF, Lynskey MT, Wang JC, Martin NG, Statham D, Henders A, Campbell M, Garcia R, Broms U, Todd RD, Goate AM, Rice J, Kaprio J, Heath AC, Montgomery GW, Madden PA. An autosomal linkage scan for cannabis use disorders in the nicotine addiction genetics project. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65: 713-21.
- 8) Agrawal A, Edenberg HJ, Foroud T, Bierut LJ, Dunne G, Hinrichs AL, Nurnberger JI, Crowe R, Kuperman S, Schuckit MA, Begleiter H, Porjesz B, Dick DM. Association of GABRA2 with drug dependence in the collaborative study of the genetics of alcoholism sample. *Behav Genet.* 2006; 36: 640-50.
- 9) Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999;58:315-48.
- 10) Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987; ii : 1483-6.
- 11) Archie S, Rush BR, Akhtar-Danesh N, Norman R, Malla A, Roy P, Zipursky RB. Substance use and abuse in first-episode psychosis: prevalence before and after early intervention. *Schizophr Bull.* 2007; 33: 1354-63.

- 12) Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 1269-74.
- 13) Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jørgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 510-5.
- 14) Arndt S, Tyrrell G, Flaum M, Andreasen NC. Comorbidity of substance abuse and schizophrenia: the role of pre-morbid adjustment. *Psychol Med*. 1992; 22: 379-88.
- 15) Arseneault L, Cannon M, Poulton R et al. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002; 325: 1212-3.
- 16) Baeza I, Graell M, Moreno D, Castro-Fornieles J, Parellada M, González-Pinto A, Payá B, Soutullo C, de la Serna E, Arango C. Cannabis use in children and adolescents with first episode psychosis: Influence on psychopathology and short-term outcome (CAFEPS study). *Schizophr Res*. 2009; 113: 129-37.
- 17) Bailey EL, Swallow BL. The relationship between cannabis use and schizotypal symptoms. *Eur Psychiatry*. 2004; 19: 113-4.
- 18) Bailly D. Troubles neuropsychiatriques liés à la MDMA ("ecstasy"). *Encephale* 1999; XXV: 595-602.
- 19) Bangalore SS, Prasad KM, Montrose DM, Goradia DD, Diwadkar VA, Keshavan MS. Cannabis use and brain structural alterations in first episode schizophrenia--a region of interest, voxel based morphometric study. *Schizophr Res*. 2008; 99: 1-6.
- 20) Bankston SM; Deidra D. Carroll DD; Cron SG; Granmayeh LK; Marcus MT; Moeller FG; Schmitz JM; Swank P; Liehr PR. Substance Abuser Impulsivity Decreases with a Nine-Month Stay in a Therapeutic Community *Am J Drug Alcohol Abuse* 2009;35: 417 – 20
- 21) Barkus EJ, Stirling J, Hopkins RS, Lewis S. Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy. *Psychopathology*. 2006; 39: 175-8.
- 22) Barnes T, Mutsatsa S, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. Co-morbid substance use and age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006 188: 237–242.
- 23) Barnett JH, Werners U, Secher SM, Hill KE, Brazil R, Masson K, Pernet DE, Kirkbride JB, Murray GK, Bullmore ET, Jones PB. Substance use in a population-based clinic sample of people with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 515-20.
- 24) Bennett ME, Bellack AS, Gearon JS. Treating substance abuse in schizophrenia. An initial report. *J Subst Abuse Treat*. 2001; 20: 163-175.

- 25) Ben Amar M, Potvin S. Cannabis and psychosis: what is the link? *J Psychoactive Drugs*. 2007; 39:131-42.
- 26) Benyamina A In press
- 27) Benyamina A, Bonhomme-Faivre L, Picard V, Sabbagh A, Richard D, Blecha L, Rahioui H, Karila L, Lukasiewicz M, Farinotti R, Picard V, Marill C, Reynaud M. Association between ABCB1 C3435T polymorphism and increased risk of cannabis dependence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009; 33: 1270-4.
- 28) Berghuis P, Rajniecek AM, Morozov YM, Ross RA, Mulder J, Urbán GM, Monory K, Marsicano G, Matteoli M, Canty A, Irving AJ, Katona I, Yanagawa Y, Rakic P, Lutz B, Mackie K, Harkany T. Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science*. 2007; 316: 1212-6.
- 29) Berman SM, Kuczenski R, McCracken JT, London ED. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry*. 2009;14:123-42.
- 30) Bersani G, Orlandi V, Kotzalidis Gd, Pancheri P. Cannabis and schizophrenia: impact on onset, course, psychopathology and outcomes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252: 86-92.
- 31) Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, Crowe RR, Hesselbrock V, Nurnberger JJ, Porjesz B, Schuckit M, Reich T: Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:982-988.
- 32) Bilder RM, Volavka J, Lachman M, Grace AA. The catechol-o-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:1943–61.
- 33) Bizzarri JV, Rucci P, Sbrana A, Miniati M, Raimondi F, Ravani L, Massei GJ, Milani F, Milianti M, Massei G, Gonnelli C, Cassano GB. Substance use in severe mental illness: self-medication and vulnerability factors. *Psychiatry Res*. 2009;165: 88-95.
- 34) Blanchard JJ, Brown SA, Horan WP, Sherwood A. Substance use disorders in schizophrenia: review, integration and a proposed model. *Clinical Psychol Review* 2000; 20: 207-234.
- 35) Boileau I, Dagher A, Leyton M, Gunn RN, Baker GB, Diksic M, Benkelfat C. Modeling sensitization to stimulants in humans: an [<sup>11</sup>C]raclopride/positron emission tomography study in healthy men. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1386-95.
- 36) Bossong MG, van Berckel BN, Boellaard R, Zuurman L, Schuit RC, Windhorst AD, van Gerven JM, Ramsey NF, Lammertsma AA, Kahn RS. Delta 9-

tetrahydrocannabinol induces dopamine release in the human striatum. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 759-66.

- 37) Boutros NN, Bowers MB. Chronic substance-induced psychotic disorders: state of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 262-269.
- 38) Boydell J, Dean K, Dutta R, Giouroukou E, Fearon P, Murray R. A comparison of symptoms and family history in schizophrenia with and without prior cannabis use: implications for the concept of cannabis psychosis. *Schizophr Res*. 2007; 93: 203-10.
- 39) Boydell J, van Os J, Caspi A, Kennedy N, Giouroukou E, Fearon P, Farrell M, Murray RM. Trends in cannabis use prior to first presentation with schizophrenia, in South-East London between 1965 and 1999. *Psychol Med*. 2006;36:1441-6.
- 40) Brook JS, Adams RE, Balka EB, Johnson E. Early adolescent marijuana use: risks for the transition to young adulthood. *Psychol Med*. 2002;32:79-91.
- 41) Broome MR, Woolley JB, Tabraham P, Johns LC, Bramon E, Murray GK, Pariante C, McGuire PK, Murray RM. What causes the onset of psychosis? *Schizophr Res*. 2005;79:23-34.
- 42) Buhler B, Hambrecht M, Loffler W, et al. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse--a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophr Res* 2002;54:243-251.
- 43) Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, Seidman LJ, Perkins D, Tsuang M, McGlashan T, Heinssen R. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:28-37.
- 44) Cannon M, Clarke MC. Risk for schizophrenia - broadening the concepts, pushing back the boundaries. *Schizophr Res*. 2005; 79: 5-13.
- 45) Cantor-Graae E, Nordström LG, McNeil TF. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden. *Schizophr Res* 2001; 48: 69-82.
- 46) Cantwell R, Brewin J, Glazebrook C, Dalkin T, Fox R, Medley I, Harrison G. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 1999; 174: 150-153.
- 47) Carpenter WT Jr. The schizophrenia ketamine challenge study debate. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1081-91.
- 48) Caspari D. Cannabis and schizophrenia : results of a follow-up study. *Eur Archives Psych Clin Neurosci* 1999; 249: 45-9.

- 49) Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 1117-27.
- 50) Castner SA, Vosler PS, Goldman-Rakic PS. Amphetamine sensitization impairs cognition and reduces dopamine turnover in primate prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 2005;57:743-51.
- 51) Caton CL, Hasin DS, Shrout PE, Drake RE, Dominguez B, First MB, Samet S, Schanzer B. Stability of early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychosis. *Br J Psychiatry*. 2007; 190: 105-11.
- 52) Caton CL, Drake RE, Hasin DS, Dominguez B, Shrout PE, Samet S, Schanzer B. Differences between early-phase primary psychotic disorders with concurrent substance use and substance-induced psychoses. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 137-45.
- 53) Chabrol H, Duconge E, Casas C, Roura C, Carey KB. Relations between cannabis use and dependence, motives for cannabis use and anxious, depressive and borderline symptomatology. *Addict Behav*. 2005;30:829-40.
- 54) Charles-Nicolas AJ. La psychose chronique due à l'abus des amphétamines existe-t-elle ? Etude de 25 toxicomanes. *Nouv Presse Med* 1976; 5: 2447-50.
- 55) Chambers RA, Krystal JH, Self DW. A neurological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:71-83.
- 56) Chen CY, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug Alcohol Depend*. 2005;79:11-22.
- 57) Chen CK, Lin SK, Sham PC et al. Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychol Med*. 2003; 33: 1407-14.
- 58) Chouljian TL, Shumway M, Balancio E et al. Substance use among schizophrenic outpatients: prevalence, course and relation to functional status. *Ann Clin Psychiatry* 1995; 7: 19-24.
- 59) Coffey C, Lynskey M, Wolfe R, Patton GC. Initiation and progression of cannabis use in a population-based Australian adolescent longitudinal study. *Addiction* 2000;95:1679-90.
- 60) Compton MT, Kelley ME, Ramsay CE, Pringle M, Goulding SM, Esterberg ML, Stewart T, Walker EF. Association of pre-onset cannabis, alcohol, and tobacco use

with age at onset of prodrome and age at onset of psychosis in first-episode patients. *Am J Psychiatry*. 2009;166:1251-7.

- 61) Compton MT, Whicker NE, Hochman KM. Alcohol and cannabis use in Urban, African American, first-episode schizophrenia-spectrum patients: associations with positive and negative symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68: 1939-45.
- 62) Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ. Lower negative symptom scores among cannabis-dependent patients with schizophrenia-spectrum disorders: preliminary evidence from an African American first-episode sample. *Schizophr Res*. 2004a; 71: 61-4.
- 63) Compton MT, Furman AC, Kaslow NJ. Preliminary evidence of an association between childhood abuse and cannabis dependence among African American first-episode schizophrenia-spectrum disorder patients. *Drug Alcohol Depend*. 2004b;76:311-6.
- 64) Compton WM, Grant BF, Colliver JD, Glantz MD, Stinson FS. Prevalence of marijuana use disorders in the United States: 1991-1992 and 2001-2002. *JAMA*. 2004;291:2114-21.
- 65) Connell P. Amphetamine psychosis. Oxford University Press. London 1958: 57-76.
- 66) Cooper ZD, Haney M Cannabis reinforcement and dependence: role of the cannabinoid CB1 receptor. *Addict Biol*. 2008; 3:v188-95.
- 67) Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, Khan S, Walsh J, Thompson J, Schobel S, Harkavy-Friedman J, Goetz R, Colibazzi T, Cressman V, Malaspina D. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2008;106:286-93.
- 68) Corlett PR, Honey GD, Fletcher PC. From prediction error to psychosis: ketamine as a pharmacological model of delusions. *J Psychopharmacol*. 2007;21:238-52.
- 69) Cottureau MJ, Lôo H, Poirier MF, Deniker P. Les pharmacopsychoses au cours des toxicomanies. *Encephale* 1975; 1: 43-48.
- 70) Cougnard A, Kalmi E, Desage A, Misdrahi D, Abalan F, Brun-Rousseau H, Salmi LR, Verdoux H. Pathways to care of first-admitted subjects with psychosis in South-Western France. *Psychol Med*. 2004;34:267-76.
- 71) Coulston CM, Perdices M, Tennant CC. The neuropsychological correlates of cannabis use in schizophrenia: lifetime abuse/dependence, frequency of use, and recency of use. *Schizophr Res*. 2007;96:169-84.

- 72) Crawford AM, Pentz MA, Chou CP, Li C Dwyer JH. Parallel developmental trajectories of sensation seeking and regular substance use in adolescents. *Psychol Addict Behav.* 2003;17:179-92.
- 73) Crebbin K, Mitford E, Paxton R, Turkington D. First-episode drug-induced psychosis: a medium term follow up study reveals a high-risk group. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2009; 44:710-5.
- 74) Curran C, Byrappa N, McBride A. Stimulant psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2004;185:196-204.
- 75) Dean B, Sundram S, Bradbury R et al. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience* 2001; 103: 9-15.
- 76) Dean K, Murray RM. Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2005; 7: 69-80.
- 77) de Beaupaire R, Lukasiewicz M, Beauverie P et al. Comparison of self-reports and biological measures for alcohol, tobacco, and illicit drugs consumption in psychiatric inpatients. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 540-548.
- 78) Defer B, Diehl ML. Psychoses aiguës liées au cannabis (a propos de 560 cas). *Ann Med Psychol.* 1968; 2: 260-6.
- 79) Degenhardt L, Hall WD, Lynskey M, McGrath J, McLaren J, Calabria B, Whiteford H, Vos T. Should burden of disease estimates include cannabis use as a risk factor for psychosis? *PLoS Med.* 2009; 6(9):e1000133.
- 80) Degenhardt L, Tennant C, Gilmour S, Schofield D, Nash L, Hall W, McKay D. The temporal dynamics of relationships between cannabis, psychosis and depression among young adults with psychotic disorders: findings from a 10-month prospective study. *Psychol Med.* 2007;37:927-34.
- 81) Degenhardt L, Hall W. Is cannabis use a contributory cause of psychosis? *Can J Psychiatry.* 2006; 51: 556-65.
- 82) Dekker N, Linszen DH, De Haan L. Reasons for cannabis use and effects of cannabis use as reported by patients with psychotic disorders. *Psychopathology.* 2009;42(6):350-60.
- 83) Delay J, Pichot P, Lemperiere T, Sadoun R. Psychoses amphétaminiques et pseudopsychoses amphétaminiques. *Ann Med Psychol* 1954 ; 2 : 51-57.
- 84) DeLisi LE. The effect of cannabis on the brain: can it cause brain anomalies that lead to increased risk for schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21:140-50.

- 85) Deniker P, Ginestet D, Etevenon P, Peron-Magnan P. Comparaison des effets cliniques du delta-9-tétrahydrocannabinol avec les actions classiques du haschisch. *Encéphale*. 1975; 1: 33-41.
- 86) Deniker P, Cottureau MJ, Loo H. Toxicomanies aux amphétamines. *Rev Med* 1972; 31: 2061-2063.
- 87) Deniker P, Cottureau MJ, Oughourlian JM. Amphétamines et psychoses amphétaminiques. *Rev Prat* 1971; 21: 1025-1038.
- 88) De Quardo JR, Carpenter CF, Tandon R. Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance. *J Psychiat Res* 1994 ; 28 : 267-75.
- 89) Dervaux A, Laqueille X. Mortality in patients with schizophrenia. *Lancet*. 2009;374:1592.
- 90) Dervaux A, Cazali J. Clozapine and amisulpride in refractory schizophrenia and alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:514-6.
- 91) Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne M, Olié JP, Krebs MO. Validity of the CAGE questionnaire in schizophrenic patients with alcohol abuse and dependence. *Schizophr Res*. 2006;81:151-5.
- 92) Dervaux A, Laqueille X, Krebs M-O. Schizophrénie et dépendance aux amphétamines. *Encéphale* 2005; 31: 247-250.
- 93) Dervaux A, Laqueille X. Cannabis : les effets sur la santé. *Le courrier des addictions*, 2005; 7 (Suppl 1): 30-31.
- 94) Dervaux A, Goldberger C, Laqueille X, Krebs M-O. Cannabis and psychosis. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 352.
- 95) Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, Krebs MO. Nicotine use in schizophrenia and disinhibition. *Psychiatry Res*. 2004;128:229-34.
- 96) Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X, Leborgne MH, Olié JP, Loo H, Krebs MO. Cannabis et schizophrénie : données cliniques et socio-démographiques. *Encephale* 2003; XXIX: 11-17.
- 97) Dervaux A, Bayle FJ, Krebs MO. Substance misuse among people with schizophrenia: similarities and differences between the UK and France. *Br J Psychiatry* 2002 ; 180 : 381.
- 98) Dervaux A., Benyamina A. Troubles induits par le cannabis. *Encephale* 2002 ; Hors Série 8 : 31-35.
- 99) Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, Krebs MO. Is Substance Abuse in Schizophrenia Related to Impulsivity, Sensation Seeking, or Anhedonia ? *Am J Psychiatry* 2001;158:492-4.



- 100) Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258:1946-9.
- 101) de Wit H. Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addict Biol*. 2009;14:22-31.
- 102) Di Forti M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondelli V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009;195:488-91.
- 103) Di Forti M, Morrison PD, Butt A, Murray RM. Cannabis use and psychiatric and cognitive disorders: the chicken or the egg? *Curr Opin Psychiatry*. 2007; 20: 228-34.
- 104) Di Marzo V. The endocannabinoid system: its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacol Res*. 2009;60:77-84.
- 105) Dixon L, Haas G, Weiden PJ, et al. Drug abuse in schizophrenic patients : clinical correlates and reasons for use. *Am J Psychiatry* 1991; 148 : 224-230.
- 106) Dixon L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia : prevalence and impact on outcomes. *Schizophr Res* 1999 ; 35 : S93-S100.
- 107) Dore G, Sweeting M. Drug-induced psychosis associated with crystalline methamphetamine. *Australas Psychiatry*. 2006; 14 :86-9.
- 108) D'Souza DC, Sewell RA, Ranganathan M. Cannabis and psychosis/schizophrenia: human studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259: 413-31.
- 109) D'Souza DC, Ranganathan M, Braley G, Gueorguieva R, Zimolo Z, Cooper T, Perry E, Krystal J. Blunted psychotomimetic and amnestic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 2505-16.
- 110) D'Souza DC. Cannabinoids and psychosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;78:289-326.
- 111) D'Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 2005; 57: 594-608.

- 112) D'Souza DC, Perry E, MacDougall L et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29: 1558-72.
- 113) Duaux E, Dervaux A. Toxicomanie et schizophrénie. In Séminaire de psychiatrie biologique de l'hôpital Sainte-Anne, sous la direction de A. Gérard, H. Lôo, J-P. Olié. Ed Aventis 2000, tome 30: 93-112.
- 114) Duaux E, Gorwood P, Griffon N, Bourdel MC, Sautel F, Sokoloff P, Schwartz JC, Ades J, Lôo H, Poirier MF. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psychiatry*. 1998;3:333-336
- 115) Dumas P, Saoud M, Bouafia S, Gutknecht C, Ecochard R, Daléry J, Rochet T, d'Amato T. Cannabis use correlates with schizotypal personality traits in healthy students. *Psychiatry Res*. 2002; 109: 27-35.
- 116) Dubertret C, Bidard I, Ades J, Gorwood P. Lifetime positive symptoms in patients with schizophrenia and cannabis abuse are partially explained by co-morbid addiction. *Schizophr Res*. 2006; 86: 284-90.
- 117) Duke PJ, Pantelis C, Mcphillips, Barnes RE. Comorbid non-alcohol misuse among people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2001; 179 : 509-513.
- 118) Duncan AE, Sartor CE, Scherrer JF, Grant JD, Heath AC, Nelson EC, Jacob T, Bucholz KK. The association between cannabis abuse and dependence and childhood physical and sexual abuse: evidence from an offspring of twins design. *Addiction*. 2008;103:990-7.
- 119) Eggan SM, Hashimoto T, Lewis DA. Reduced cortical cannabinoid 1 receptor messenger RNA and protein expression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 772-84.
- 120) Ehlers CL, Gizer IR, Vieten C, Gilder DA, Stouffer GM, Lau P, Wilhelmsen KC. Cannabis dependence in the San Francisco Family Study: age of onset of use, DSM-IV symptoms, withdrawal, and heritability. *Addict Behav*. 2010; 35: 102-10.
- 121) Ehlers CL, Gizer IR, Vieten C, Wilhelmsen KC. Linkage analyses of cannabis dependence, craving, and withdrawal in the San Francisco family study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009 Nov 24.
- 122) Emrich HM, LEweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia : cognitive impairments due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behavior* 1997 ; 56 :803-807.

- 123) Esterberg ML, Goulding SM, McClure-Tone EB, Compton MT. Schizotypy and nicotine, alcohol, and cannabis use in a non-psychiatric sample. *Addict Behav.* 2009; 34: 374-9.
- 124) Farrelly S, Harris MG, Henry LP, Purcell R, Prosser A, Schwartz O, Jackson H, McGorry PD. Prevalence and correlates of comorbidity 8 years after a first psychotic episode. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 116: 62-70.
- 125) Favrat B, Menetrey A, Augsburger M et al. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry.* 2005; 5: 17.
- 126) Fazel S, Långström N, Hjern A, Grann M, Lichtenstein P. Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA.* 2009a; 301:2016-23.
- 127) Fazel S, Gulati G, Linsell L, Geddes JR, Grann M. Schizophrenia and violence: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009b;6(8):e1000120.
- 128) Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007;31:1556-71.
- 129) Ferdinand RF, Sondeijker F, van der Ende J, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis use predicts future psychotic symptoms, and vice versa. *Addiction.* 2005a;100:612-8.
- 130) Ferdinand RF, van der Ende J, Bongers I, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis--psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophr Res.* 2005b;79:289-95.
- 131) Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Tests of causal linkages between cannabis use and psychotic symptoms. *Addiction.* 2005; 100: 354-66.
- 132) Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT, Madden PA. Early reactions to cannabis predict later dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:1033-9.
- 133) Fernandez-Espejo E, Viveros MP, Núñez L, Ellenbroek BA, Rodriguez de Fonseca F. Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology.* 2009; 206: 531-49.
- 134) Flaum M, Schultz SK. When does amphetamine-induced psychosis become schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 812-815.
- 135) Fletcher PC, Honey GD. Schizophrenia, ketamine and cannabis: evidence of overlapping memory deficits. *Trends Cogn Sci.* 2006; 10: 167-74.
- 136) Fowler IL, Carr VJ, Carter NT, Lewin TJ. Patterns of current and life substance use in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1998; 24: 443-455.

- 137) Freedman R. Cannabis, inhibitory neurons, and the progressive course of schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165:416-9.
- 138) Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev*. 2003; 83: 1017-66.
- 139) Frisher M, Crome I, Martino O, Croft P. Assessing the impact of cannabis use on trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005. *Schizophr Res*. 2009; 113: 123-8.
- 140) Fu CH, Abel KM, Allin MP, Gasston D, Costafreda SG, Suckling J, Williams SC, McGuire PK. Effects of ketamine on prefrontal and striatal regions in an overt verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacology*. 2005;183:92-102.
- 141) Fusar-Poli P, Allen P, Bhattacharyya S, Crippa JA, Mechelli A, Borgwardt S, Martin-Santos R, Seal ML, O'Carroll C, Atakan Z, Zuardi AW, McGuire P. Modulation of effective connectivity during emotional processing by Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 In press: Sep 24:1-12.
- 142) Gillespie NA, Neale MC, Jacobson K, Kendler KS. Modeling the genetic and environmental association between peer group deviance and cannabis use in male twins. *Addiction*. 2009;104:420-9.
- 143) Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, Schreiber D, Koethe D, Faulhaber J, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2108 –14.
- 144) Goldberg TE, Bigelow LB, Weinberger DR, Daniel DG, Kleinman JE. Cognitive and behavioral effects of the coadministration of dextroamphetamine and haloperidol in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 78-84.
- 145) González-Maeso J, Sealfon SC. Psychedelics and schizophrenia. *Trends Neurosci*. 2009;32:225-32.
- 146) González-Pinto A, Vega P, Ibáñez B, Mosquera F, Barbeito S, Gutiérrez M, Ruiz de Azúa S, Ruiz I, Vieta E. Impact of cannabis and other drugs on age at onset of psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69: 1210-6.
- 147) Goldberger C, Dervaux A, Krebs M-O. Cannabis et décompensations aiguës psychotiques : aspects biologiques. *Neuropsych*, 2004;3:136-140.
- 148) Gouzoulis-Mayfrank E, Hecker K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, Kovar KA. Psychological effects of (S)-ketamine and N,N-dimethyltryptamine

- (DMT): a double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 2005; 38: 301-11.
- 149) Gorelick D. Cannabis withdrawal in people with schizophrenia. 162nd annual meeting of American Psychiatric Association (San Francisco) : 16-21 mai 2009.
  - 150) Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Eur Psychiatry*. 2005; 20: 349-53.
  - 151) Green AI. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67 Suppl 7: 31-5.
  - 152) Green AI. Schizophrenia and comorbid substance use disorder: effects of antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 Suppl 6: 21-6.
  - 153) Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, Clark WS; HGDH Research Group. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res*. 2004; 66: 125-35.
  - 154) Green B, Young R, Kavanagh D. Cannabis use and misuse prevalence among people with psychosis. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 306-13.
  - 155) Gupta S, Hendricks S, Kenkel AM, Bhatia SC, Haffke EA. Relapse in schizophrenia: is there a relationship to substance abuse? *Schizophr Res* 1996; 20: 153–156.
  - 156) Gut-Fayand A, Dervaux A, Olié JP et al. Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity. *Psychiatry Res* 2001, 102: 65-72.
  - 157) Hajós M, Hoffmann WE, Kocsis B. Activation of Cannabinoid-1 Receptors Disrupts Sensory Gating and Neuronal Oscillation: Relevance to Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2008 63:1075-83.
  - 158) Hale RL, Whiteman S, Muehl K, Faynberg E. Tridimensional personality traits of college student marijuana users. *Psychol Rep*. 2003 Apr;92(2):661-6.
  - 159) Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* 2009; 374: 1383 – 1391.
  - 160) Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry*. 2008; 7: 68-71.
  - 161) Hamera E, Kraenzle, Schneider J, Deviney S. Alcohol, cannabis, nicotine and caffeine use and symptom distress in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1995 ; 183 : 559-565.

- 162) Hambrecht M, Hafner H. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40 : 1155-1163.
- 163) Hamdani N, Tabeze JP, Ramoz N, Ades J, Hamon M, Sarfati Y, Boni C, Gorwood P. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18:34-40.
- 164) Hampson SE, Andrews JA, Barkley M. Childhood predictors of adolescent marijuana use: early sensation-seeking, deviant peer affiliation, and social images. *Addict Behav.* 2008; 33:1140-7.
- 165) Haney M. Self-administration of cocaine, cannabis and heroin in the human laboratory: benefits and pitfalls. *Addict Biol.* 2009; 14: 9-21.
- 166) Harkany T, Keimpema E, Barabás K, Mulder J. Endocannabinoid functions controlling neuronal specification during brain development. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 286 (1-2 Suppl 1):S84-90.
- 167) Harley M, Kelleher I, Clarke M, Lynch F, Arseneault L, Connor D, Fitzpatrick C, Cannon M. Cannabis use and childhood trauma interact additively to increase the risk of psychotic symptoms in adolescence. *Psychol Med.* 2009 In press: Dec 9:1-8.
- 168) Harrison I, Joyce EM, Mutsatsa SH, Hutton SB, Huddy V, Kapasi M, Barnes TR. Naturalistic follow-up of co-morbid substance use in schizophrenia: the West London first-episode study. *Psychol Med.* 2008; 38: 79-88.
- 169) Hartman CA, Hopfer CJ, Haberstick B, Rhee SH, Crowley TJ, Corley RP, Hewitt JK, Ehringer MA. The association between cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and cannabis dependence symptoms in adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend.* 2009; 104: 11-6.
- 170) Haughey HM, Marshall E, Schacht JP, Louis A, Hutchison KE. Marijuana withdrawal and craving: influence of the cannabinoid receptor 1 (CNR1) and fatty acid amide hydrolase (FAAH) genes. *Addiction.* 2008; 103: 1678-86.
- 171) Hayatbakhsh MR, Najman JM, Bor W, O'Callaghan MJ, Williams GM. Multiple Risk Factor Model Predicting Cannabis Use and Use Disorders: A Longitudinal Study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2009;35: 399 – 407
- 172) Henquet C, Rosa A, Delespaul P, Papiol S, Fananás L, van Os J, Myin-Germeys I. COMT ValMet moderation of cannabis-induced psychosis: a momentary assessment study of 'switching on' hallucinations in the flow of daily life. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119: 156-60.

- 173) Henquet C, Di Forti M, Morrison P, Kuepper R, Murray RM. Gene-environment interplay between cannabis and psychosis. *Schizophr Bull.* 2008; 34: 1111-21.
- 174) Henquet C, Rosa A, Krabbendam L, Papiol S, Fananás L, Drukker M, Ramaekers JG, van Os J. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology.* 2006; 31: 2748-57.
- 175) Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull.* 2005a; 31: 608-12.
- 176) Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005b; 330: 11.
- 177) Hickman M, Vickerman P, Macleod J, Kirkbride J, Jones PB. Cannabis and schizophrenia: model projections of the impact of the rise in cannabis use on historical and future trends in schizophrenia in England and Wales. *Addiction.* 2007; 102: 597-606.
- 178) Hides L, Lubman DI, Buckby J, Yuen HP, Cosgrave E, Baker K, Yung AR. The association between early cannabis use and psychotic-like experiences in a community adolescent sample. *Schizophr Res.* 2009;112:130-5.
- 179) Hides L, Dawe S, Young RM, Kavanagh DJ. The reliability and validity of the Severity of Dependence Scale for detecting cannabis dependence in psychosis. *Addiction.* 2007; 102: 35-40.
- 180) Hides L, Dawe S, Kavanagh DJ, Young RM. Psychotic symptom and cannabis relapse in recent-onset psychosis. Prospective study. *Br J Psychiatry.* 2006;189: 137-43.
- 181) Hollis C, Groom MJ, Das D, Calton T, Bates AT, Andrews HK, Jackson GM, Liddle PF. Different psychological effects of cannabis use in adolescents at genetic high risk for schizophrenia and with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Schizophr Res.* 2008; 105: 216-23.
- 182) Honey GD, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, Pomarol-Clotet E, Murray GK, McKenna PJ, Bullmore ET, Menon DK, Fletcher PC. Individual differences in psychotic effects of ketamine are predicted by brain function measured under placebo. *J Neurosci.* 2008;28:6295-303.
- 183) Hopfer CJ, Young SE, Purcell S, Crowley TJ, Stallings MC, Corley RP, Rhee SH, Smolen A, Krauter K, Hewitt JK, Ehringer MA. Cannabis receptor haplotype

- associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141B: 895-901.
- 184) Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK, Crowley TJ. Family transmission of marijuana use, abuse, and dependence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003; 42: 834-41.
  - 185) Houston JE, Murphy J, Adamson G, Stringer M, Shevlin M. Childhood Sexual Abuse, Early Cannabis Use, and Psychosis: Testing an Interaction Model Based on the National Comorbidity Survey. *Schizophr Bull* 2008;34:580-5.
  - 186) Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66:13-20.
  - 187) INSERM. Expertise Collective, Cannabis. Ed INSERM 2001, 429p.
  - 188) Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain.* 2003;126: 1252-70.
  - 189) Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, Koga M, Imai K, Suzuki Y, Morikawa M, Inada T, Watanabe Y, Takahashi M, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Onaivi ES, Kunugi H, Sasaki T, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Naka I, Ohashi J, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T. Brain Cannabinoid CB2 Receptor in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2009 In press: Nov 20.
  - 190) Iwanami A, Sugiyama A, Kuroki N, Toda S, Kato N, Nakatani Y et al. Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan. A preliminary report. *Acta Psychiatr Scand* 1994 ; 89 : 428-32.
  - 191) Janowsky DS, Risch C. Amphetamine psychosis and psychotic symptoms. *Psychopharmacology* 1979; 65: 73-7.
  - 192) Janowsky DS, Davis JM. Methylphenidate, dextroamphetamine and levamfetamine. Effects on schizophrenic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:304-8.
  - 193) Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol.* 2007;78:69-108.
  - 194) Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1991;148:1301-8.
  - 195) Jentsch JD, Roth RH. The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20:201-25.



- 196) Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N et al. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1054-63.
- 197) Jockers-Scherübl MC, Danker-Hopfe H, Mahlberg R et al. Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse. *Neurosci Lett*. 2004;371:79-83.
- 198) Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry*. 2001;178:116-22.
- 199) Jutras-Aswad D, DiNieri JA, Harkany T, Hurd YL. Neurobiological consequences of maternal cannabis on human fetal development and its neuropsychiatric outcome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009; 259: 395-412.
- 200) Kamali M., Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. Psychopharmacology: insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv* 2001.52, 161–163, 166.
- 201) Kamali M, Kelly L, Gervin M et al. The prevalence of comorbid substance misuse and its influence on suicidal ideation among in-patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 452-456.
- 202) Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Watanabe M. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev*. 2009; 89: 309-80.
- 203) Karila L, Legleye S, Beck F, Corruble E, Falissard B, Reynaud M. Validation d'un questionnaire de repérage de l'usage nocif d'alcool et de cannabis dans la population générale: le CRAFFT-ADOSPA. *Presse Med*. 2007;36(4 Pt 1):582-90.
- 204) Karila L, Cazas O, Danel T, Reynaud M. Conséquences à court et long terme d'une exposition prénatale au cannabis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;35:62-70.
- 205) Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:674-82.
- 206) Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC. Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry*. 2003;160:687-95.

- 207) Kendler KS, Karkowski L, Neale MC, Prescott CA: Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:261-269.
- 208) Kendler KS, Prescott CA. Cannabis use, abuse and dependence in a population-based sample of female twins. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1016-1022.
- 209) Kester HM, Sevy S, Yechiam E, Burdick KE, Cervellione KL, Kumra S. Decision-making impairments in adolescents with early-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2006; 85: 113-23.
- 210) Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, et al. The deficit syndrome in the DMS-IV field trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophr Res*. 1996; 20: 69–77.
- 211) Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Piomelli D, Leweke FM. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009; 194: 371-2.
- 212) Koethe D, Llenos IC, Dulay JR, Hoyer C, Torrey EF, Leweke FM, Weis S. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. *J Neural Transm*. 2007; 114 : 1055-63.
- 213) Kohn L, Kittel F, Piette D. Peer, family integration and other determinants of cannabis use among teenagers. *Int J Adolesc Med Health*. 2004; 16: 359-70.
- 214) Kopstein AN, Crum RM, Celentano DD, Martin SS. Sensation seeking needs among 8th and 11th graders: characteristics associated with cigarette and marijuana use. *Drug Alcohol Depend*. 2001;62:195-203.
- 215) Koskinen J, Löhönen J, Koponen H, Isohanni M, Miettunen J. Rate of Cannabis Use Disorders in Clinical Samples of Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2009 Apr 22.
- 216) Kovasny B, Fleischer J, Tanenberg-Karant M et al. Substance use disorder and the early course of illness in schizophrenia and affective psychosis. *Schizophr Bull* 1997; 23:195-201.
- 217) Krebs MO, Mouchet S. Signes neurologiques mineurs et schizophrénie : revue des données actuelles. *Rev Neurol (Paris)*. 2007;163:1157-68.
- 218) Krebs M-O, Goldberger C, Dervaux A. Est il possible d'établir un lien de causalité entre abus de substances et schizophrénie débutante ? Conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques »

- organisée par la Fédération Française de Psychiatrie. Paris, Hôpital Sainte-Anne, Paris 23-24 janvier 2003. John Libbey Eurotext 2003 : p 159-174.
- 219) Krebs M-O, Goldberger C, Dervaux A. Est il possible d'établir un lien de causalité entre abus de substances et schizophrénie débutante ? Conférence de consensus « Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques » organisée par la Fédération Française de Psychiatrie. Paris, Hôpital Sainte-Anne, Paris 23-24 janvier 2003. John Libbey Eurotext 2003:159-174.
- 220) Krebs M-O, Leroy S, Duaux E et al. Vulnerability to cannabis, schizophrenia and the (ATT) N polymorphism of the cannabinoid receptor type 1 (CMR1) gene. *Schizophrenia Res* 2002 (suppl) : 72.
- 221) Krebs MO, Sautel F, Bourdel MC, Sokoloff P, Schwartz JC, Olié JP, Lôo H, Poirier MF. Dopamine D3 receptor gene variants and substance abuse in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 1998;3:337-41.
- 222) Krebs MO. Hypothèse glutamatergique de la schizophrénie : des psychoses induites par la phencyclidine au déséquilibre cortico-sous-cortical. *Encephale*. 1995;21:581-8.
- 223) Kristensen K, Cadenhead KS. Cannabis abuse and risk for psychosis in a prodromal sample. *Psychiatry Res*. 2007;151:151-4.
- 224) Kumar R, Sachdev PS. Akathisia and second-generation antipsychotic drugs. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22:293-99.
- 225) Krystal JH, D'Souza DC, Gallinat J, Driesen N, Abi-Dargham A, Petrakis I, Heinz A, Pearlson G. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotox Res*. 2006; 10: 235-52.
- 226) Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:199-214.
- 227) Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25:455-67.
- 228) Laqueille X, Ghodhbane S, Nacef F, Choubani Z, Nehdi M, Douki S, Dervaux A. Tobacco, alcohol and cannabis use in Tunisian patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008 ;98:327-8.

- 229) Laqueille X. Troubles psychiatriques liés, induits ou associés au cannabis. Rev Prat. 2005; 55: 30-4.
- 230) Laqueille X. Stratégies thérapeutiques du schizophrène toxicomane. Encéphale 2003; XXIX cahier 2:31-34.
- 231) Laqueille X. Les troubles psychiatriques liés à l'usage de cannabis. Revue-Toxibase 2003; 12: 19-27.
- 232) Larsen TK, Melle I, Auestad B et al. Substance abuse in first-episode non-affective psychosis. Schizophr Res. 2006;88:55-62.
- 233) Laviolette SR, Grace AA. Cannabinoids Potentiate Emotional Learning Plasticity in Neurons of the Medial Prefrontal Cortex through Basolateral Amygdala Inputs. J Neurosci. 2006a; 26: 6458-68.
- 234) Laviolette SR, Grace AA. The roles of cannabinoid and dopamine receptor systems in neural emotional learning circuits: implications for schizophrenia and addiction. Cell Mol Life Sci. 2006b; 63:1597-613.
- 235) Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. Schizophr Bull. 2008;34:330-40.
- 236) Le Bec PY, Fatséas M, Denis C, Lavie E, Auriacombe M. Cannabis et psychose : recherche d'un lien de causalité à partir d'une revue critique systématique de la littérature. Encephale. 2009;35:377-85.
- 237) Leduc PA, Mittleman G. Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. Psychopharmacology 1995; 121:407-427.
- 238) Leroy S, Griffon N, Bourdel MC et al. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. Am J Med Genet 2001;105:749-752.
- 239) Le Strat Y, Ramoz N, Horwood J, Falissard B, Hassler C, Romo L, Choquet M, Fergusson D, Gorwood P. First positive reactions to cannabis constitute a priority risk factor for cannabis dependence. Addiction. 2009 Aug 7.
- 240) Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D et al. Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. Schizophr Res. 2007; 94:29-36.
- 241) Leweke FM, Gerth CW, Klosterkötter J. Cannabis-associated psychosis: current status of research. CNS Drugs. 2004;18(13):895-910.
- 242) Leweke F, Giuffrida A, Wurster U et al. Elevated endogenous cannabinoids in schizophrenia. Neuroreport 1999a;10:1665-9.

- 243) Leweke FM, Schneider U, Thies M, Munte TF, Emrich HM. Effects of synthetic delta9-tetrahydrocannabinol on binocular depth inversion of natural and artificial objects in man. *Psychopharmacology*. 1999b;142:230-5.
- 244) Lieberman JA, Kinon BJ, Loebel AD. Dopaminergic mechanism in idiopathic and drug-induced psychoses. *Schizophr Bull* 1990; 16: 97-110.
- 245) Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drug in schizophrenia. *Psychopharmacology* 1987; 91: 415-33.
- 246) Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 273-79.
- 247) Liraud F, Verdoux H. Which temperamental characteristics are associated with substance use in subjects with psychotic and mood disorders? *Psychiatry Res*. 2000;93:63-72.
- 248) Littrell KH, Petty RG, Hilligoss NM et al. Olanzapine treatment for patients with schizophrenia and substance abuse. *J Subst Abuse Treatment* 2001; 21 : 217-221.
- 249) Luby ED, Gottlieb JS, Cohen BD, Rosenbaum G, Domino EF. Model psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1962;119:61-7.
- 250) Luzi S, Morrison PD, Powell J, di Forti M, Murray RM. What is the mechanism whereby cannabis use increases risk of psychosis? *Neurotoxicity Research* 2008; 14: 105-112.
- 251) Lynskey MT, Heath AC, Bucholz KK, et al. Escalation of drug use in early onset cannabis users vs co-twin controls. *JAMA*. 2003;289:427-433.
- 252) Lynskey MT, Heath AC, Nelson EC, Bucholz KK, Madden PA, Slutske WS, Statham DJ, Martin NG. Genetic and environmental contributions to cannabis dependence in a national young adult twin sample. *Psychol Med* 2002;32:195-207.
- 253) Lyons MJ, Toomey R, Meyer JM, Green AI, Eisen SA, Goldberg J, True WR, Tsuang MT. How do genes influence marijuana use? The role of subjective effects. *Addiction*. 1997; 92: 409-17.
- 254) Malone DT, Jongejan D, Taylor DA. Cannabidiol reverses the reduction in social interaction produced by low dose Delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009; 93: 91-6.
- 255) Marchesi C, Tonna M, Maggini C. Obsessive-compulsive disorder followed by psychotic episode in long-term ecstasy misuse. *World J Biol Psychiatry*. 2009 In press
- 256) Margolese HC, Carlos Negrete J, Tempier R, Gill K. A 12-month prospective follow-up study of patients with schizophrenia-spectrum disorders and substance

- abuse: changes in psychiatric symptoms and substance use. *Schizophr Res.* 2006; 83: 65-75.
- 257) Margolese HC, Malchy L, Negrete JC, Tempier R, Gill K. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophr Res.* 2004; 67: 157-66.
- 258) Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, Hermann H, Tang J, Hofmann C, Zieglgänsberger W, Di Marzo V, Lutz B. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature.* 2002;418:530-4.
- 259) Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernandez E, Ampuero I, Ramos-Atance JA, Palomo T, Rubio G. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006; 256: 437-41.
- 260) Mason OJ, Morgan CJ, Stefanovic A, Curran HV. The Psychotomimetic States Inventory (PSI): Measuring psychotic-type experiences from ketamine and cannabis. *Schizophr Res.* 2008; 103: 138-42.
- 261) Mass R, Bardong C, Kindl K, Dahme B. Relationship between cannabis use, schizotypal traits, and cognitive function in healthy subjects. *Psychopathology.* 2001; 34: 209-14.
- 262) Mata I, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM et al. Cannabis abuse is associated with decision-making impairment among first-episode patients with schizophrenia-spectrum psychosis. *Psychol Med.* 2008; 38: 1257-66.
- 263) Mathias S, Lubman DI, Hides L. Substance-induced psychosis: a diagnostic conundrum. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69: 358-67.
- 264) Mauri MC, Volonteri LS, De Gaspari IF, Colasanti A, Brambilla MA, Cerruti L. Substance abuse in first-episode schizophrenic patients: a retrospective study. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2006; 23: 2:4.
- 265) Mazzoncini R, Donoghue K, Hart J, Morgan C, Doody GA, Dazzan P, Jones PB, Morgan K, Murray RM, Fearon P. Illicit substance use and its correlates in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 In press Oct 13
- 266) McGuire PK, Jones P, Harvey I, Williams M, et al. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis-associated psychosis. *Schizophrenia Res.* 1995; 15: 277-281.
- 267) McGurk SR, Mueser KT, Derosa TJ, Wolfe R. Work, Recovery, and Comorbidity in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2009; 35 :319-35.

- 268) McKetin R, McLaren J, Lubman DI, Hides L. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction*. 2006;101: 1473-8.
- 269) McLellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric disorders in drug abusers. *NEJM* 1979; 301: 1310-13.
- 270) Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science*. 1970; 169: 611-2.
- 271) Melges FT, Tinklenberg JR, Hollister LE, Gillespie HK. Marijuana and temporal disintegration. *Science*. 1970;168:1118-20.
- 272) Melges FT, Tinklenberg JR, Hollister LE, Gillespie HK. Temporal disintegration and depersonalization during marijuana intoxication. *Arch Gen Psychiatry*. 1970;23:204-10.
- 273) Merikangas KR, Li JJ, Stipelman B, Yu K, Fucito L, Swendsen J, Zhang H. The familial aggregation of cannabis use disorders. *Addiction*. 2009; 104: 622-9.
- 274) Merikangas K, Stolar M, Stevens DE, Goulet J, Preisig MA, Fenton B, Zhang H, O'Malley SS, Rounsaville BJ: Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 973-979
- 275) Miettunen J, Törmänen S, Murray GK, Jones PB, Mäki P, Ebeling H, Moilanen I, Taanila A, Heinimaa M, Joukamaa M, Veijola J. Association of cannabis use with prodromal symptoms of psychosis in adolescence. *Br J Psychiatry*. 2008; 192: 470-1.
- 276) Miller R, Ream G, McCormack J, Gunduz-Bruce H, Sevy S, Robinson D. A prospective study of cannabis use as a risk factor for non-adherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009; 113: 138-44.
- 277) Miller P, Lawrie SM, Hodges A, Clafferty R, Cosway R, Johnstone EC. Genetic liability, illicit drug use, life stress and psychotic symptoms: preliminary findings from the Edinburgh study of people at high risk for schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2001;36:338-42.
- 278) Milton J, Amin S, Singh SP, et al. Aggressive incidents in first episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 433-440.
- 279) Moeller FG, Dougherty DM. Impulsivity and substance abuse: what is the connection? *Addict Disord Their Treatment*. 2002;1:3-10.
- 280) Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 775-87
- 281) Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet*. 2007; 370: 319-28.

- 282) Moreau De Tours J. « Du haschich ou de l'aliénation mentale » étude psychologique, Masson ed, Paris, 1845, 431p.
- 283) Morgan CJ, Curran HV. Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry*. 2008; 192: 306-7.
- 284) Morrison PD, Zois V, McKeown DA, Lee TD, Holt DW, Powell JF, Kapur S, Murray RM. The acute effects of synthetic intravenous Delta9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychol Med*. 2009; 39: 1607-16.
- 285) Mueser KT, Drake RE, Wallach MA. Dual diagnosis : a review of etiological theories. *Addict Behav* 1998; 23:717-734.
- 286) Mueser KT, Drake RE, Ackerson TH, Alterman AI, Miles KM, Noordsy DL. Antisocial personality disorder, conduct disorder, and substance abuse in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1997; 106:473-477
- 287) Mueser KT, Yarnold PR, Bellack AS. Diagnostic and demographic correlates of substance abuse in schizophrenia and major affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 48-55.
- 288) Mueser KT, Yarnold PR, Levinson DF et al. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 1990; 16: 31-56.
- 289) Mulder J, Aguado T, Keimpema E, Barabás K, Ballester Rosado CJ, Nguyen L, Monory K, Marsicano G, Di Marzo V, Hurd YL, Guillemot F, Mackie K, Lutz B, Guzmán M, Lu HC, Galve-Roperh I, Harkany T. Endocannabinoid signaling controls pyramidal cell specification and long-range axon patterning. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 8760-5.
- 290) Müller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8: 1037-48.
- 291) Murray JB. Phencyclidine (PCP): a dangerous drug, but useful in schizophrenia research. *J Psychol*. 2002;136:319-27.
- 292) Murray RM, Morrison PD, Henquet C, Di Forti M. Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:885-95.
- 293) Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder ? *BMJ* 1987 ; 295 : 681-682.
- 294) Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Olney JW. Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20:106-18.



- 295) Newell KA, Deng C, Huang XF. Increased cannabinoid receptor density in the posterior cingulate cortex in schizophrenia. *Exp Brain Res*. 2006;172:556-560.
- 296) Nunez LA, Gurpegui M. Cannabis-induced psychosis : a cross-sectional comparison with acute schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 173-178.
- 297) Nunn JA, Rizza F, Peters ER. The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users. *J Nerv Ment Dis*. 2001; 189: 741-8.
- 298) OFDT : [http://www.ofdt.fr/BDD\\_len/seristat/00008.xhtml](http://www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00008.xhtml), accédé le 16 décembre 2009.
- 299) Ongür D, Lin L, Cohen BM. Clinical characteristics influencing age at onset in psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. 2009; 50: 13-9.
- 300) Pedersen W. Mental health, sensation seeking and drug use patterns: a longitudinal study. *Br J. Addiction* 1991;86:195-204.
- 301) Peralta V, Cuesta MJ. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatr Scand* 1992 ; 85 : 127-130.
- 302) Perkonig A, Lieb R, Wittchen HU. Prevalence of use, abuse and dependence of illicit drugs among adolescents and young adults in a community sample. *Eur Addict Res* 1998, 4 : 58-66.
- 303) Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008; 153: 199-215.
- 304) Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 Suppl 1: S163-71.
- 305) Peters BD, de Haan L, Vlieger EJ, Majoie CB, den Heeten GJ, Linszen DH. Recent-onset schizophrenia and adolescent cannabis use: MRI evidence for structural hyperconnectivity? *Psychopharmacol Bull*. 2009a; 42: 75-88.
- 306) Peters BD, de Koning P, Dingemans P, Becker H, Linszen DH, de Haan L. Subjective effects of cannabis before the first psychotic episode. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009b;43:1155-62.
- 307) Philibert RA, Gunter TD, Beach SR, Brody GH, Hollenbeck N, Andersen A, Adams W. Role of GABRA2 on risk for alcohol, nicotine, and cannabis dependence in the Iowa Adoption Studies. *Psychiatr Genet*. 2009; 19: 91-8.
- 308) Phillips LJ, Curry C, Yung AR, Yuen HP, Adlard S, McGorry PD. Cannabis use is not associated with the development of psychosis in an 'ultra' high-risk group. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002; 36: 800-6.

- 309) Pomarol-Clotet E, Honey GD, Murray GK, Corlett PR, Absalom AR, Lee M, McKenna PJ, Bullmore ET, Fletcher PC. Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *Br J Psychiatry*. 2006; 189: 173-9.
- 310) Potvin S, Blanchet P, Stip E. Substance abuse is associated with increased extrapyramidal symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009; 113: 181-8.
- 311) Potvin S, Joyal CC, Pelletier J, Stip E. Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res*. 2008a; 100: 242-51.
- 312) Potvin S, Kouassi E, Lipp O et al. Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *J Psychopharmacol*. 2008b ;22: 262-9.
- 313) Potvin S, Stip E, Lipp O et al. Anhedonia and social adaptation predict substance abuse evolution in dual diagnosis schizophrenia. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008c; 34: 75-82.
- 314) Potvin S, Sepehry AA, Stip E. Meta-analysis of depressive symptoms in dual-diagnosis schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007; 41:792-9.
- 315) Potvin S, Sepehry AA, Stip E. A meta-analysis of negative symptoms in dual diagnosis schizophrenia. *Psychol Med*. 2006; 36: 431-40.
- 316) Price C, Hemmingsson T, Lewis G, Zammit S, Allebeck P. Cannabis and suicide: longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2009;195:492-7.
- 317) Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2006;18: 18-32.
- 318) Rabinowitz J, Bromet EJ, Lavelle J et al. Prevalence and severity of substance use disorders and onset of psychosis in first-admission psychotic patients. *Psychol Med* 1998 ; 28 : 1411-9.
- 319) Rais M, Cahn W, Van Haren N et al. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*. 2008; 165: 490-6.
- 320) Realini N, Rubino T, Parolaro D. Neurobiological alterations at adult age triggered by adolescent exposure to cannabinoids. *Pharmacol Res*. 2009; 60: 132-8.
- 321) Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA* 1990; 264:2511-2518.
- 322) Reynaud M Ed. Les dépendances. Paris: Flammarion; 2006.

- 323) Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res.* 2006; 85: 124-31.
- 324) Rounsaville BJ. DSM-V Research Agenda: Substance Abuse/Psychosis Comorbidity. *Schizophr Bull.* 2007; 33: 947-52.
- 325) Rubino T, Parolaro D. Long lasting consequences of cannabis exposure in adolescence. *Mol Cell Endocrinol.* 2008; 286(1-2 Suppl 1): S108-13.
- 326) Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, et al. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophr Res.* 2009;107:158-164.
- 327) San L, Arranz B, Martinez-Raga J. Antipsychotic drug treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res.* 2007; 13: 230-43.
- 328) Sanfilipo M, Wolkin A, Angrist B, Van Kammen DP, Duncan E, Wieland S et al. Amphetamine and negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology* 1996; 123: 211-4.
- 329) Sartor CE, Grant JD, Bucholz KK, Madden PAF, Heath AC, Agrawal A, Whitfield JB, Statham DJ, Martin NG, Lynskey MT. Common Genetic Contributions to Alcohol and Cannabis Use and Dependence Symptomatology. *Alcohol Clin Exp Res* Published Online: 17 Dec 2009.
- 330) Sato M. A lasting vulnerability to psychosis in patients with previous methamphetamine psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1992 ; 654 : 160-70.
- 331) Sato M, Chen CC, Akiyama K, Otsuki S. Acute exacerbation of paranoid psychotic state after long-term abstinence in patients with previous methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry* 1983 ; 18 : 429-40.
- 332) Sawa A, Snyder SH. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease. *Science* 2002; 296: 692-5.
- 333) Scherrer JF, Grant JD, Duncan AE, Sartor CE, Haber JR, Jacob T, Bucholz KK. Subjective effects to cannabis are associated with use, abuse and dependence after adjusting for genetic and environmental influences. *Drug Alcohol Depend.* 2009;105:76-82.
- 334) Schiffman J, Nakamura B, Earleywine M, LaBrie J. Symptoms of schizotypy precede cannabis use. *Psychiatry Res.* 2005; 134: 37-42.
- 335) Schlicker E, Kathmann M. modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001 ; 22 : 565 –572.

- 336) Schneider M, Koch M. The effect of chronic peripubertal cannabinoid treatment on deficient object recognition memory in rats after neonatal mPFC lesion. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17: 180-6.
- 337) Schneider M, Koch M. Deficient social and play behavior in juvenile and adult rats after neonatal cortical lesion: effects of chronic pubertal cannabinoid treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30: 944-57.
- 338) Schneider M, Koch M. Chronic pubertal, but not adult chronic cannabinoid treatment impairs sensorimotor gating, recognition memory, and the performance in a progressive ratio task in adult rats. *Neuropsychopharmacology.* 2003; 28: 1760-9.
- 339) Schnell T, Koethe D, Daumann J, Gouzoulis-Mayfrank E. The role of cannabis in cognitive functioning of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2009; 205: 45-52.
- 340) Schofield D, Tennant C, Nash L, Degenhardt L, Cornish A, Hobbs C, Brennan G. Reasons for cannabis use in psychosis. *Aust N Z J Psychiatry.* 2006; 40: 570-4.
- 341) Scholes KE, Martin-Iverson MT. Cannabis use and neuropsychological performance in healthy individuals and patients with schizophrenia. *Psychol Med.* 2009 Dec 17;1-12.
- 342) Seeman P, Ko F, Talerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry.* 2005; 10: 877-83.
- 343) Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y et al. Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 2001; 158 : 1206-14.
- 344) Selten JP, Veen ND, Hoek HW Laan W, Schols D, van der Tweel I, Feller W, Kahn RS. Early course of schizophrenia in a representative Dutch incidence cohort. *Schizophr Res* 2007; 97:79-87.
- 345) Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol.* 2005; 19: 187-94.
- 346) Sevy S, Robinson DG, Holloway S, Alvir JM, Woerner MG, Bilder R, Goldman R, Lieberman J, Kane J. Correlates of substance misuse in patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2001;104:367-74.
- 347) Shaner A, Khalsa Ma, Roberts L et al. Unrecognized cocaine use among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 758-62.

- 348) Shoval G, Sever J, Sher L, Diller R, Apter A, Weizman A, Zalsman G. Substance use, suicidality, and adolescent-onset schizophrenia: an Israeli 10-year retrospective study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16: 767-75.
- 349) Skosnik PD, Krishnan GP, Aydt EE, Kuhlensmidt HA, O'Donnell BF. Psychophysiological evidence of altered neural synchronization in cannabis use: relationship to schizotypy. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1798-805.
- 350) Smith MJ, Thirthalli J, Abdallah AB, Murray RM, Cottler LB. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances. *Compr Psychiatry*. 2009; 50: 245-50.
- 351) Smith MJ, Barch DM, Wolf TJ, Mamah D, Csernansky JG. Elevated rates of substance use disorders in non-psychotic siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008; 106: 294-9.
- 352) Sorbara F, Liraud F, Assens F, Abalan F, Verdoux H. Substance use and the course of early psychosis: a 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 133–136.
- 353) Soyka M, Albus M, Kathmann N et al. Prevalence of alcohol and drug abuse in schizophrenia inpatients. *European Archives of Psychiatry and clinical neuroscience*, 1993; 242: 362-372.
- 354) Spano MS, Fadda P, Frau R, Fattore L, Fratta W. Cannabinoid self-administration attenuates PCP-induced schizophrenia-like symptoms in adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20:25-36.
- 355) Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, Sunga A, Wada K, Monteiro M. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6: 347-52.
- 356) Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C et al. Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction*. 2004; 99:1333-41.
- 357) Stefanovic A, Brandner B, Klaassen E, Cregg R, Nagaratnam M, Bromley LM, Das RK, Rossell SL, Morgan CJ, Curran HV. Acute and chronic effects of ketamine on semantic priming: modeling schizophrenia? *J Clin Psychopharmacol*. 2009; 29: 124-33.
- 358) Stirling J, Barkus EJ, Nabosi L, Irshad S, Roemer G, Schreudergoidheijt B, Lewis S. Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. Confirmation of preliminary results in a large cohort. *Psychopathology*. 2008; 41: 371-8.

- 359) Stokes PR, Mehta MA, Curran HV, Breen G, Grasby PM. Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? *Neuroimage*. 2009; 48: 186-90.
- 360) Sugranyes G, Flamarique I, Parellada E, Baeza I, Goti J, Fernandez-Egea E, Bernardo M. Cannabis use and age of diagnosis of schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2009;24:282-6.
- 361) Sundram S. Cannabis and neurodevelopment: implications for psychiatric disorders. *Hum Psychopharmacol*. 2006;21: 245-54.
- 362) Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Moeller FG. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar Disord*. 2004;6:204-12.
- 363) Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW et al. The effectiveness of antipsychotic medications in patients who use or avoid illicit substances: Results from the CATIE study. *Schizophr Res*. 2008; 100: 39-52.
- 364) Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, Stroup TS, McEvoy JP, McGee M, Miller del D, Reimherr F, Khan A, Cañive JM, Lieberman JA. Substance use and psychosocial functioning in schizophrenia among new enrollees in the NIMH CATIE study. *Psychiatr Serv*. 2006; 57:1110-6.
- 365) Szeszko PR, Robinson DG, Sevy S et al. Anterior cingulate grey-matter deficits and cannabis use in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2007;190: 230-6.
- 366) Taber KH, Hurley RA. Endocannabinoids: stress, anxiety, and fear. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009; 21: 109-13.
- 367) Thoma P, Wiebel B, Daum I. Response inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Schizophr Res*. 2007; 92: 168-80.
- 368) Thomas P, Alptekin K, Gheorghe M, Mauri M, Olivares JM, Riedel M. Management of patients presenting with acute psychotic episodes of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2009; 23: 193-212.
- 369) Thornicroft G. Cannabis and psychosis. Is there epidemiological evidence for an association? *Br J Psychiatry*. 1990;157:25-33.
- 370) Tramer M, Carroll D, Campbell F et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting : quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21.

- 371) Trezza V, Vanderschuren LJ. Cannabinoid and opioid modulation of social play behavior in adolescent rats: Differential behavioral mechanisms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18:519-30.
- 372) Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ. Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000; 10 :149-151.
- 373) Tsuang MT, Lyons MJ, Eisen SA, Goldberg J, True W, Meyer JM, Eaves LJ. Genetic influences on abuse of illicit drugs: a study of 3,297 twin pairs. *Am J Med Genet*. 1996; 67: 473-477.
- 374) Turkington A, Mulholland CC, Rushe TM, Anderson R, McCaul R, Barrett SL, Barr RS, Cooper SJ. Impact of persistent substance misuse on 1-year outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*. 2009; 195: 242-8.
- 375) Uhl GR, Drgon T, Liu QR, Johnson C, Walther D, Komiyama T, Harano M, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iyo M, Iwata N, Yamada M, Sora I, Chen CK, Liu HC, Ujike H, Lin SK. Genome-wide association for methamphetamine dependence: convergent results from 2 samples. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65: 345-55.
- 376) Kishimoto M, Ujike H, Motohashi Y, Tanaka Y, Okahisa Y, Kotaka T, Harano M, Inada T, Yamada M, Komiyama T, Hori T, Sekine Y, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. The dysbindin gene (DTNBP1) is associated with methamphetamine psychosis. *Biol Psychiatry*. 2008;63:191-6.
- 377) Ujike H., Sato M. clinical features of sensitization to methamphetamine observed in patients with methamphetamine dependence and psychosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1025: 279-87.
- 378) Ujike H, Takaki M, Nakata K et al. CNR1, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Molecular psychiatry* 2002; 7: 515-18.
- 379) Van Dam NT, Earleywine M, DiGiacomo G. Polydrug use, cannabis, and psychosis-like symptoms. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23: 475-85.
- 380) Van den Bree MB, Pickworth WB. Risk factors predicting changes in marijuana involvement in teenagers. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:311-9.
- 381) Vangsness L, Bry BH, LaBouvie EW. Impulsivity, negative expectancies, and marijuana use: a test of the acquired preparedness model. *Addict Behav*. 2005;30:1071-6.
- 382) Van Kammen DP, Boronow JJ. Dextro-amphetamine diminishes negative symptoms in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1988;3:111-21.

- 383) Van Mastrigt S, Addington J, Addington D. Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004; 39: 69-72.
- 384) Van Nimwegen L, De Haan L, Van Beveren N, Van Den Brink W, Linszen D. Adolescence, schizophrenia and drug abuse: a window of vulnerability. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2005; 427:35-42.
- 385) van Os J, Krabbendam L, Myin-Germeys I, Delespaul P. The schizophrenia envirome. *Curr Opin Psychiatry.* 2005;18:141-5.
- 386) Van Os J, Bak M, Hanssen M Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis : a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiology* 2002;156:319-327.
- 387) Veen ND, Selten JP, Van der Tweel I, Feller WG, Hoek HW, Kahn RS. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:501-6.
- 388) Veling W, Mackenbach JP, van Os J, Hoek HW. Cannabis use and genetic predisposition for schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med.* 2008; 38:1251-6.
- 389) Verdoux H, Tournier M, Cougnard A. Impact of substance use on the onset and course of early psychosis. *Schizophr Res.* 2005;79:69-75.
- 390) Verdoux H, Tournier M. Cannabis et troubles psychotiques, quels lien étiologique? *Presse Med* 2004;33:551-4.
- 391) Verdoux H, Gindre C, Sorbara F et al. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 2003;33:23-32.
- 392) Verdoux H, Sorbara F, Gindre C et al. Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophr Res* 2002;59:77-84.
- 393) Verdoux H, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, van Os J. Suicidality and substance misuse in first-admitted subjects with psychotic disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;100:389-95.
- 394) Verdoux H, Mury M, Besançon G, Bourgeois M. Etude comparative des conduites toxicomaniaques dans les troubles bipolaires, schizophréniques et schizoaffectifs. *Encephale* 1996; XXII: 95-101.
- 395) Vigano D, Guidali C, Petrosino S, Realini N, Rubino T, Di Marzo V, Parolaro D. Involvement of the endocannabinoid system in phencyclidine-induced cognitive deficits modelling schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:599-614.
- 396) Vink JM, Nawijn L, Boomsma DI, Willemsen G. Personality differences in monozygotic twins discordant for cannabis use. *Addiction.* 2007;102:1942-6.



- 397) Viveros MP, Marco EM, Llorente R, López-Gallardo M. Endocannabinoid system and synaptic plasticity: implications for emotional responses. *Neural Plast.* 2007;2007: 52908.
- 398) Viveros MP, Llorente R, Moreno E, Marco EM. Behavioural and neuroendocrine effects of cannabinoids in critical developmental periods. *Behav Pharmacol.* 2005;16:353-62.
- 399) Von Sydow K, Lieb R, Pfister H et al The natural course of cannabis use, abuse and dependence over four years: a longitudinal community study of adolescents and young adults. *Drug Alcohol Depend* 2001;64:347-61.
- 400) Voruganti LN, Slomka P, Zabel P, Mattar A, Awad AG. Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res* 2001;107:173-7.
- 401) Wade D, Harrigan S, McGorry PD, Burgess PM, Whelan G. Impact of severity of substance use disorder on symptomatic and functional outcome in young individuals with first-episode psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:767-74.
- 402) Wade D, Harrigan S, Edwards J, Burgess PM, Whelan G, McGorry PD. Substance misuse in first-episode psychosis: 15-month prospective follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2006;189:229-34
- 403) Warner LA, Kessler RC, Hugues M et al. Prevalence and correlates of drug use and dependence in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:219-29.
- 404) Wegener N, Koch M. Neurobiology and systems physiology of the endocannabinoid system. *Pharmacopsychiatry.* 2009; 42 Suppl 1: S79-86.
- 405) Wegener N, Koch M. Behavioural disturbances and altered Fos protein expression in adult rats after chronic pubertal cannabinoid treatment. *Brain Res.* 2009b;1253:81-91.
- 406) Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P. Comorbid substance abuse and brain morphology in recent-onset psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;259:28-36.
- 407) Wobrock T, Sittinger H, Behrendt B, D'Amelio R, Falkai P, Caspari D. Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;257:203-10.
- 408) Xian H, Scherrer JF, Grant JD, Eisen SA, True WR, Jacob T, Bucholz KK. Genetic and environmental contributions to nicotine, alcohol and cannabis dependence in male twins. *Addiction.* 2008; 103:1391-8.

- 409) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res.* 2004;67: 131-42.
- 410) Zammit S, Thomas K, Thompson A, Horwood J, Menezes P, Gunnell D, Hollis C, Wolke D, Lewis G, Harrison G. Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. *Br J Psychiatry.* 2009; 195:294-300.
- 411) Zammit S, Moore TH, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, Lewis G. Effects of cannabis use on outcomes of psychotic disorders: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2008; 193: 357-63.
- 412) Zammit S, Spurlock G, Williams H et al. Genotype effects of CHRNA7, CNR1 and COMT in schizophrenia: interactions with tobacco and cannabis use. *Br J Psychiatry.* 2007; 191: 402-7.
- 413) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1199-1201.
- 414) Zorick TS, Rad, D, Rim, C, Tsuan, J. An Overview of Methamphetamine-induced Psychotic Syndromes. *Addict Disord Their Treat.* 2008; 7: 143-156.
- 415) Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008; 30: 271-80.

## **VIII. ANNEXES**

- A. Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Leborgne M, Olié JP, Krebs MO. Validity of the CAGE questionnaire in schizophrenic patients with alcohol abuse and dependence. Schizophr Res. 2006;81:151-5.**
- B. Laqueille X, Ghodhbane S, Nacef F, Choubani Z, Nehdi M, Douki S, Dervaux A. Tobacco, alcohol and cannabis use in Tunisian patients with schizophrenia. Schizophr Res. 2008;98:327-8.**
- C. Krebs MO, Goldberger C, Dervaux A. Cannabis use and schizophrenia. Am J Psychiatry. 2005;162:401-2.**
- D. Dervaux A, Goldberger C, Laqueille X, Krebs M-O. Cannabis and psychosis. Br J Psychiatry 2004;185:352.**
- E. Dervaux A, Baylé FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, Krebs MO. Nicotine use in schizophrenia and disinhibition. Psychiatry Res. 2004;128:229-34.**
- F. Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X, Leborgne MH, Olié JP, Lôo H, Krebs MO. Cannabis et schizophrénie : données cliniques et socio-démographiques. Encephale 2003; XXIX:11-17.**
- G. Dervaux A, Laqueille X. Mortality in patients with schizophrenia. Lancet 2009; 374 (9701): 1592.**
- H. Dervaux A, Bayle FJ, Laqueille X, Bourdel MC, Le Borgne MH, Olié JP, Krebs MO. Is Substance Abuse in Schizophrenia Related to Impulsivity, Sensation Seeking, or Anhedonia ? Am J Psychiatry 2001;158:492-4.**